

**2.2001**

9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos	5	Sanoista tekoihin lääkeinformaation tehostamiseksi
Timo Sane	6	Uusista insuliinivalmisteista tyypin 1 diabeteksen hoidossa
Kari Raaska Eija Kalso	9	Tramadolín yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa
Ilari Paakkari	14	Antihistamiinit ennen, nyt ja tulevaisuudessa
Jussi Holmalahti	19	Lääkkeet ja hullun lehmän tauti

Uutta lääkkeitä

Markku Toivonen	21	Kapesitabiini
	22	Rasburikaasi
	23	Desloratadiini
Veijo Saano	24	Loratadiini allergisten oireiden itsehoitoon

Haittavaikutuksista

Marja-Leena Nurminen Leena Sommarberg	25	Havaintoja haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2000
Erkki Palva	27	Sekavuus, amnesia, hallusinaatiot – onko unilääkkeillä eroja?

Ex tempore

28	Lääkkeiden määrääminen ja toimittaminen
28	Leflunomidi ja vakavat maksahaitat
28	Tsolpideemi YK:n huumausainevalvonnan piiriin
29	Kaunis ja haitallinen kurkkuyrtti
30	Tuloksia TABUn uusimmasta lukijatutkimuksesta
31	Säilyvyytutkimusten perusohje uusittu
31	Kliinisen lääketutkimuksen uusi ilmoituslomake
	Läkelaitoksen kotisivuilla

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Läkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laakelaitos.fi kohdassa Julkaisut – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Hannes Wahlroos

YLIJOHTAJA

Lääkelaitos

Sanoista tekoihin lääkeinformaation tehostamiseksi

Lääkelaitos ehdotti sosiaali- ja terveysministeriölle maaliskuussa jättämässään selvityksessä, että Suomeen tulisi perustaa uusi valtakunnallinen lääkeinformaatiokeskus Lääkelaitoksen yhteyteen. Keskus toimisi itsenäisesti Lääkelaitoksesta erillään mutta sen tukipalveluita käyttäen. Keskuksen tulosohtaus olisi sosiaali- ja terveysministeriön vastuulla. Kysymyksessä olisi kahdeksan asiantuntijan työpanoksella aloitettava yksikkö, jonka kokonaiskustannukset vuodelle 2002 olisivat noin 8 Mmk. Rahoitus hoidettaisiin kokonaan valtion budjetista.

Selvityksen taustalla vaikuttavat 1990-luvulla useissa eri yhteyksissä todetut tarpeet parantaa lääkehoidon laatua tutkimukseen perustuvan tiedon mukaisesti. Hanketta on viimeksi kehitelty ROHTO-projektissa. Kysymys on terveydenhuoltohenkilöstölle, etenkin lääkäreille, tarkoitetusta rationaalista ja kustannustehokasta lääkehoitoa edistävän tiedon keräämisestä, tiivistämisestä ja jakamisesta. Lääkehoidon käytäntöjä pyrittäisiin muuttamaan tämän tiedon mukaiseksi.

Perustettavan keskuksen keskeisenä tehtävänä olisi arvioida uusia markkinoille tulevia lääkkeitä, erityisesti painottaen niiden hoidollisen aseman ja kokonaistaloudellisen merkityksen osoittamista. Keskuksen välittämän tiedon tulisi auttaa käytännön lääkäreitä asettamaan uudet lääkkeet paikalleen omassa lääkevalikoimassaan ja toimia tässä suhteessa kaupallisen informaation vastapainona. Toiminnalla pyrittäisiin vaikuttamaan lääkkeiden määräyskäytäntöön.

Lääkeinformaatiokeskuksen toimintatapoina olisivat laajojen asiantuntijaverkostojen käyttö ja yhteistyö tutkimuslaitosten ja tieteellisten yhteisöjen kanssa. Tietoa levitettäisiin perinteisten keinojen lisäksi sähköisten julkaisutapojen laajamittaisella hyödyntämisellä. Myös alueellisia yhteistyöverkostoja tulisi luoda ja hyödyntää jo toimivia rakenteita.

Käytäntö Suomessa ja muissakin maissa on osoittanut, että lääketeollisuuden lääkäreille jakama informaatio tutkimustuloksista saattaa olla valikoivaa eikä anna riittävää kokonaiskuvaa lääkkeen eduista ja haitoista. Perustettavan keskuksen toiminnan kannalta olisikin välttämätöntä, että se voisi käyttää ja julkaista myös niitä kliinisten lääketutkimusten tietoja ja muita tietoja, jotka lääketeollisuus on jättänyt lääkkeen myyntilupamenettelyn yhteydessä Lääkelaitokselle. Myös viranomaisten hallussa olevat lääketurvatoiminnan tiedot sekä lääkekorvausjärjestelmään sisältyvät tiedostot olisivat tärkeää tietovarantoa keskuksen työlle. Edellä mainitut ”työkalut” edellyttävät luonnollisesti poliittista tahtoa eli lainsäädännön muuttamista. Tästä on olemassa rohkaiseva esimerkki Tanskasta, jossa vastaavanlainen yksikkö on jo toiminnassa.

Nyt voidaan kysyä, miksi Lääkelaitoksen nykyisin toteuttamaa lääkeinformaatiotoimintaa ei yksinkertaisesti laajenneta ja miksi sitä ei voitaisi rahoittaa myyntilupamaksutuloilla tai valtion budjetista. Asiassa on kysymys uskottavuudesta ja teollisuudelta perittävien maksujen käytön läpinäkyvyydestä. Olisi vaikea kuvitella tilannetta, jossa sama viranomainen ensin myöntäisi uudelle lääkkeelle myyntiluvan ja sitten kehottaisi suhtautumaan siihen hyvin kriittisesti. Toisaalta lääketeollisuuden Lääkelaitokselle maksamat maksut peritään kattaamaan vain niitä nimenomaisia kuluja, jotka tietyn lupasian käsittelemisestä syntyvät.

Jos halutaan, että vuosien ajan keskusteltu idea kaupallisista eduista riippumattoman lääkeinformaatiokeskuksen perustamiseksi toteutetaan, on siihen nyt oivallinen mahdollisuus. Tarvitaan tahtoa, jota selvitystä valmisteltaessa näytti laajalti olevan. Tarvitaan myös rahaa, joka suuruusluokaltaan jää alle 2 % :n vuotuisista lääkekorvausmenoista.



Timo Sane

DOSENTTI, SISÄTAUTIEN JA ENDOKRINOLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI
Endokrinologian klinikka
HYKS

Uusista insuliinivalmisteista tyypin 1 diabeteksen hoidossa

Insuliinihoidon periaatteista tyypin 1 diabeteksessä

Pikainsuliini on saavuttanut merkittävän aseman tyypin 1 diabeetikoiden hoidossa ateriainsuliinina, jonka avulla pyritään hallitsemaan aterian aiheuttama veren glukoosipitoisuuden nousu. Pikainsuliini pistetään juuri ennen aterialla tai heti aterian jälkeen ja silti aterianjälkeinen veren glukoosipitoisuuden nousu jää pienemmäksi kuin pistettäessä lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia 20–30 minuuttia ennen aterialla. Pikainsuliinia käytettäessä arvioidaan insuliiniannoksen sopivuus suhteessa nautitun aterian hiilihydraattimäärään määrittämällä veren glukoosipitoisuus tunnin kuluttua aterialla.

Pikainsuliinin vaikutusaika on olennaisesti lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia lyhyempi, siksi pikainsuliinia käytettäessä perusinsuliinin merkitys korostuu. Ihanteellisen hoitotuloksen saavuttamiseksi enää ei riitä yksi pistos NPH-insuliinia illalla kuten käytettäessä ateriainsuliinina lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia, vaan NPH-insuliinia on pistettävä vähintään 2, useimmiten 3 tai jopa 4 kertaa päivässä. Tämä mutkistaa insuliinihoidon toteutusta, koska diabeetikko voi joutua pistämään 7–8 kertaa päivässä insuliinia optimaalisen tasapainon saavuttamiseksi. Tästä syystä muita pitkävaikutteisia insuliinivalmisteita on käytetty enenevästi perusinsuliinina, mutta niiden ongelmana on huomattava päiväkohtainen vaihtelu insuliinin biologisessa vaikutuksessa.

Perusinsuliinin määrää veressä arvioidaan mittaamalla veren glukoosipitoisuus ennen seuraavaa aterialla ja tarvittaessa yöllä. NPH-insuliini ei vaikutusprofiilinsa vuoksi ole ihanteellinen perusinsuliini, koska vaikutusmaksimi osuu illalla pistettäessä puolen yön jälkeiseen aikaan lisäten yöllisen hypoglykemian vaaraa.

Kuluvan vuoden alussa erityiskorvattavuuden diabeteksen hoitoon on saanut jo usean vuoden käytössä olleen lisproinsuliinin rinnalle aspartinsuliini. Euroopassa on myyntiluvan saanut ensimmäinen pitkävaikutteinen insuliinianalogi, glargiini-insuliini, joka tulee ensi vuoden aikana suomalaisten diabeetikoiden käyttöön. Kumpikin uusista insuliinivalmisteista on tuotettu geeniteknologisesti.

Aspartinsuliini

Rakenne ja ominaisuudet

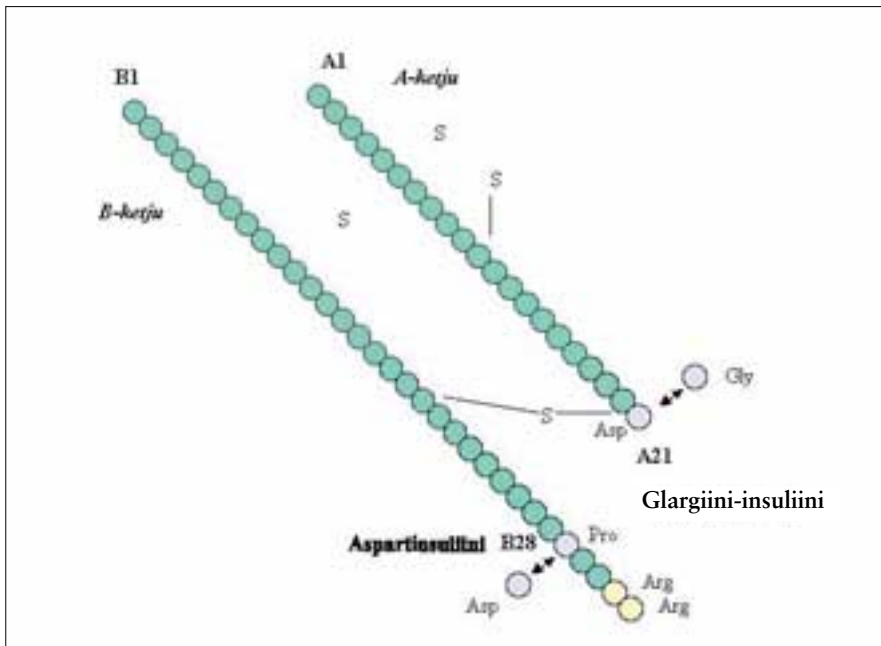
Aspartinsuliinin B-ketjun karboksiterminaalisen päään proliiniaminohappo (B28) on vaihdettu asparagiinihapoksi (kuva). Vertailun vuoksi lisproinsuliinissa B-ketjun asemassa 28 ja 29 olevien proliinin ja lysiinin keskinäistä järjestystä on vaihdettu. Aspart- kuten lisproinsuliinimolekyylit hajoavat rasvakudoksessa nopeammin dimeeri- ja monomeerimuotoihin kuin lyhytvaikutteinen ihmisinsuliini, joka säilyy rasvakudoksessa pitkään imeytymistä hidastavana heksameerirakenteena. Aspartinsuliinin sitoutuu insuliinireseptoriin yhtä voimakkaasti kuin ihmisinsuliini eikä se sitoudu ihmisinsuliinia voimakkaammin IGF-I-reseptoriin (1). Koe-eläimillä suorite-

tuissa toksikologisissa ja immuunogeenisissä tutkimuksissa valmiste ei eroa ihmisinsuliinista.

Vaikutusprofiili

Terveillä koehenkilöillä suoritettujen farmakokineettisten ja -dynaamisten tutkimusten mukaan aspartinsuliinin vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluttua ihonalaisesta pistoksesta eli selvästi nopeammin kuin ihmisinsuliinin vaikutus (2,3). Huippuvaikutus alkaa noin 40–50 minuutin kuluttua pistoksesta, ja maksimaalinen insuliinipitoisuus on kaksinkertainen verrattuna samaan annokseen lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia. Vaikutus loppuu 3–5 tunnin kuluttua pistoksesta. Aspartinsuliinin veren glukoosipitoisuutta laskeva vaikutus on noin 60 % suurempi kahden ensimmäisen tunnin aikana pistoksesta verrattuna samaan annokseen lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia, mutta tämän jälkeen tilanne on muuttuu pikemmin päinvastaiseksi. Metabolisen vaikutuksen yksilönsäinen vaihtelu on sama kuin lyhytvaikutteisella ihmisinsuliinilla (4). Myöhäisvaikutuksessa (maksimaalisesta vaikutuksesta puolimaksimaaliseen vaikutukseen) aspartinsuliinin yksilönsäinen vaihtelu on pienempi kuin ihmisinsuliinilla, joten aspartinsuliinin ”häntävaikutuksessa” on ihmisinsuliinia vähemmän vaihtelua. Aspartinsuliinin vaikutus ei riipu merkittävästi pistospaikasta, mutta vatsaan pistettäessä vaikutusaika on lyhyempi kuin pistettäessä olkavarteen tai reiteen (4).

Toistaiseksi ei ole julkaistu yhtään tutkimusta, jossa aspart-



Glargiini-insuliini

Rakenne ja ominaisuudet

Glargiini-insuliinissa B-ketjun karboksiterminaaliseen päähän on lisätty kaksi arginiinia, mikä suurentaa insuliinimolekyylin isoelektristä fokusta (5,4–6,7). Tämän vuoksi insuliinivalmiste on kirkas lievästi happamana liuoksena (pH 4.0) ja se kiteytyy vasta rasvakudoksen neutraalissa pH:ssa. Glargiini-insuliini säilyttää kudoksessa heksameerisen rakenteen kauemmin kuin ihmisinsuliini, mikä myös pidentää sen vaikutusta. Kahden positiivisesti varautuneen aminohapon lisääminen B-ketjun päähän vähentää molekyylin stabiiliteettia. Siksi A-ketjun asemassa 21 oleva aminohappo on vaihdettu asparagiinihaposta glysiiniksi (kuva). Glysiini neutraalina aminohappona ei ole yhtä herkkä happamuuden aiheuttamalle deaminaatiolle ja dimerisaatiolle kuin asparagiinihappo. Koska glargiini-insuliini on lievästi hapan liuos, sitä ei voida sekoittaa neutraalien insuliinivalmisteiden kanssa. Kirkkaana liuoksena valmistetta ei tarvitse erityisemmin sekoittaa eikä sen käyttöön liity puutteellisesta sekoittamisesta aiheutuvia ongelmia kuten NPH-insuliiniin (11).

Glargiini-insuliini sitoutuu ihmisinsuliinia huonommin insuliinireseptoriin, mutta sen dissosiaatioreseptorista ja *in vivo* -vaikutus eivät merkittävästi eroa ihmisinsuliinista (12). Glargiini-insuliinin affiniteetti IGF-I-reseptoriin on kuusinkertainen ihmisinsuliinin verrattuna. Eläinkokeissa ja soluviljelmissä ei aiemmin ole havaittu mitogeenisia tai kasvaimia aiheuttavia vaikutuksia, mutta viime vuonna julkaistussa ihmisen maligneilla osteosarkoomasoluilla tehdyssä tutkimuksessa glargiini-insuliini oli mitogeenisempi kuin ihmisinsuliini (13). Tutkimusta on sittemmin kritisoitu ja havainnon kliininen merkitys on toistaiseksi avoin. Eläintutkimuksissa valmiste on vähemmän immunogeeninen kuin ihmisinsuliini (1).

Vaikutusprofiili

Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tutkimusten mukaan terveillä koehenkilöillä glargiini-insuliinin vaikutus alkaa noin 90 minuutin kuluttua pistoksesta, se saavuttaa

lisproinsuliinin biologisia vaikutuksia olisi verrattu keskenään terveillä koehenkilöillä tai diabeetikoilla. Valmisteilla suoritettut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tutkimukset eivät sellaisenaan ole vertailukelpoisia, koska tutkimukset on tehty eri koehenkilöillä ja eri laboratorioissa. Koska kummankin pikainsuliinin vaikutuksessa yksilöiden välinen vaihtelu on noin 30 %, voi yksilöllisiä eroja pikainsuliinien välillä esiintyä. Vertailevat tutkimukset olisivat toivottavia valmisteiden käyttöprofiilin kartoittamiseksi.

Kliiniset kokemukset

Aspartinsuliini vähensi ihmisinsuliiniin verrattuna veren glukoosipitoisuuden nousua tyypin 1 diabeetikoilla standardoidun testiaterian jälkeen (5). Parantunut aterianjälkeinen glukoositasapaino ihmisinsuliiniin käyttöön nähden on osoitettu myös satunnaistetussa 4 viikon kestoisessa hoitotutkimuksessa (6). Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia selvitettiin kahdessa Euroopassa (7) ja Yhdysvalloissa sekä Kanadassa (8) tehdyssä avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin aspartinsuliinia lyhytvaikutteiseen ihmisinsuliiniin ateriainsuliinina joko 6 tai 12 kk:n ajan. Kummassakin tutkimuksessa aspartinsuliini paransi aterianjälkeistä glukoositasapainoa merkitsevästi ihmisinsuliiniin verrattuna ja HbA1c-arvo pieneni vähän mutta merkitsevästi (0,12 ja 0,15 %) tutkimuksen aikana. Yhdysvalloissa ja Kanadassa teh-

dyssä tutkimuksessa noin 95 % tutkimuksen potilaista käytti vain yhtä NPH-pistosta päivässä, mutta Euroopassa tehdyssä tutkimuksessa 41 % potilaista käytti kahta tai useampaa NPH-pistosta päivässä. Hoitotulos oli sitä parempi, mitä useampaa NPH-pistosta käytettiin perusinsuliinina (8). Vakavien tai lievien hypoglykemioiden esiintyvyydessä ei tutkimuksissa ollut eroa aspartinsuliinia ja lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia käyttäneiden välillä, mutta vakavia yöllisiä hypoglykemioita oli merkittävästi vähemmän aspartinsuliinia käyttäneillä. Aspartinsuliini soveltuu myös insuliinipumppuhoitoon, mutta parhaillaan käynnissä olevien tutkimusten tuloksia ei vielä ole julkaistu. Jos aspartinsuliini pistetään 15 minuutin kuluttua aterian aloittamisesta, aterianjälkeinen verenglukoosin poikkeama on yhtä suuri kuin pistettäessä ihmisinsuliini 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta merkittävästi suurempi kuin pistettäessä aspartinsuliini juuri ennen ateriaa (9). Optimaalinen pistosajankohta on siis heti ennen ateriaa tai välittömästi aterian jälkeen. Aspartinsuliinista on lähiaikoina odotettavissa lisproinsuliinin tapaan valmiita sekoitteita, joissa aspartinsuliinia on sekoitettu vakiosuhteessa protamiinilla saostetun aspartinsuliinin kanssa. Aspartinsuliini, kuten lisproinsuliinikin, voidaan vetää samaan ruiskuun NPH-insuliinin kanssa, mikäli tämä tapahtuu välittömästi ennen pistosta (10).

maksimin vasta 12–13 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää yli 24 tuntia (14). Ensimmäisten 8–10 tunnin aikana ihonalaisesta pistoksesta glargiini-insuliinin vaikutus on merkittävästi pienempi kuin NPH-insuliinilla, mikä osoittaa vaikutusprofiilin tasaisuutta. Tässä tutkimuksessa glargiini-insuliinin yksilönsäinen vaihtelu oli hivenen suurempi kuin NPH-insuliinilla.

Kliiniset kokemukset

Glargiini-insuliinin käytöstä tyyppin 1 diabeetikoiden hoidossa on kolme 4 viikkoa kestänyttä tutkimusta, joissa lyhytvaikutteisena insuliinina ennen aterioita käytettiin ihmisinsuliinia (15,16,17). Glargiini-insuliini pistettiin yhtenä pistoksena illalla ja vertailuryhmä käytti perusinsuliiniä 1–2 pistosta NPH-insuliinia. Kahdessa tutkimuksessa paastoglukoosi oli merkittävästi pienempi glargiini-insuliiniryhmässä verrattuna NPH-insuliinia käyttäneisiin (16,17). Glargiini-insuliinia käyttäneillä yöllisten hypoglykemioiden ilmaantuvuus pieneni merkittävästi niinikään kahdessa tutkimuksessa (15,17). Yhdessä tutkimuksessa todettiin myös merkittävä HbA1c-arvon lasku (0,14 %) glargiini-insuliinia käyttäneillä (17). Toistaiseksi pisin glargiini-insuliinin käytöstä tyyppin 1 diabeteksessa julkaistu tutkimus on kestänyt 16 viikkoa ja siinä ateriainsuliinina käytettiin lisproinsuliinia (18). Glargiini-insuliini pistettiin illalla ja vertailuryhmä käytti perusinsuliinina NPH-insuliinia. Tähän ryhmään kuuluvista 23 % käytti vain yhtä päivittäistä NPH-pistosta ja optimaalista NPH-insuliinin annostusta (yli 2 päivittäistä pistosta) käytti vain 2,2 % potilaista. Glargiini-insuliinia käyttäneillä paastoglukoosi oli merkittävästi pienempi kuin NPH-insuliinia käyttäneillä. HbA1c-arvossa tai hypoglykemioiden esiintyvyydessä ei ryhmien välillä todettu eroa. Glargiini-insuliini aiheutti pistospaikassa kipua 6 %:lle potilaista, kun vastavia oireita NPH-insuliinia käyttäneistä ilmeni 0,3 %:lla. Yksikään glargiini-insuliinia käyttäneistä ei kuitenkaan tämän oireen vuoksi lopettanut valmisteiden käyttöä. Alustavat kokemukset valmisteesta ovat siis lupaavia. Pitkäaikaisten hoito-

tutkimuksien tulokset osoittavat aikanaan, täyttyvätkö toiveet ihan-teellisesta ja turvallisesta perusinsuliinista.

Lopuksi

Tyyppin 1 diabeetikoiden insuliinihoidon toteuttamiseen tarjoutuu koko ajan uusia mahdollisuuksia. Uusia insuliinivalmisteita ja uusia insuliinin annostelutapoja on edelleen kehitteillä. Yhdessä muun teknologisen kehityksen kanssa edellytykset hoitaa potilaita ovat jatkuvasti parantuneet. Onnistuneen hoidon tärkein voimavara on kuitenkin edelleen potilas itse. Mikään insuliinivalmiste ei sellaisenaan korvaa potilaan sitoutumista tautinsa hoitoon, mutta uusien valmisteiden avulla voidaan löytää kunkin potilaan arkipäivää helpottavia ratkaisuja ja siten parantaa potilaan jaksamista.

Kirjallisuus

1. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD ym. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42:1151-1167, 1999
2. Home P, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 55:199-203, 1999
3. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M ym. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting insulin of human insulin - absorption kinetics and action profile compared with regular insulin in healthy non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 22:1501-1506, 1999
4. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M ym. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care* 21:1910-1914, 1998
5. Lindholm A, McEwen J, Riis A. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart - a randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 22:801-805, 1999
6. Home P, Lindholm A, Hylleberg B ym. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 21:1904-1909, 1998

7. Home P, Lindholm A, Riis A ym. Insulin aspart vs. human insulin in management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetic Medicine* 17:762-771, 2000
8. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L ym. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:583-588, 2000
9. Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G ym. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 17:371-375, 2000
10. Halberg IB, Jacobsen LV, Dahl UL. A study on self-mixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes (Suppl 1)* A104, 1999 (Abstract)
11. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR ym. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 354:1604-1607, 1999
12. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 356:443-445, 2000
13. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A ym. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogues designed for clinical use. *Diabetes* 49:999-1005, 2000
14. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K ym. Time-action profile of the long-acting insulin analog insuline glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 23:6440-6449, 2000
15. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL ym. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S Study group of insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:639-645, 2000
16. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J ym. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23:1137-1142, 2000
17. Pieber T, Eugene-Jolchin I, Derobert E ym. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:157-162, 2000
18. Raskin P, Kluft L, Bergenstal R ym. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:1666-1671, 2000



Kari Raaska

PSYKIATRIAN ERIKOISLÄÄKÄRI, VS. ASSISTENTTI
Kliinisen farmakologian yksikkö
Helsingin yliopisto/HYKS

Eija Kalso

DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI
Kipuklinikka
Anestesia ja tehohoito
HYKS

Tramadolin yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa

Tramadolin ja masennuslääkkeiden yhteiskäyttö voi johtaa kahdenlaisiin yhteisvaikutuksiin. Vaikutusmekanismien samankaltaisuudesta johtuen liiallinen serotonerginen vaikutus voi johtaa serotoniinihaittoihin. Toisaalta eräät masennuslääkkeet voivat estää tramadolin metaboliaa ja nostaa pitoisuuksia.

Kahdella kolmasosalla pitkäaikaisista kivuista kärsivistä potilaista on masennuksen oireita ja noin neljänneksellä täyttyvät myös masennuksen diagnostiset kriteerit (1). Nämä potilaat tarvitsevat usein lääkehoidoa sekä kipuihin että masennukseen. Heillä tramadolin ja masennuslääkkeen yhdistelmä on tavallinen. Tramadolin ja masennuslääkkeiden kulutus on jatkuvasti lisääntynyt (kuva).

Tramadoli

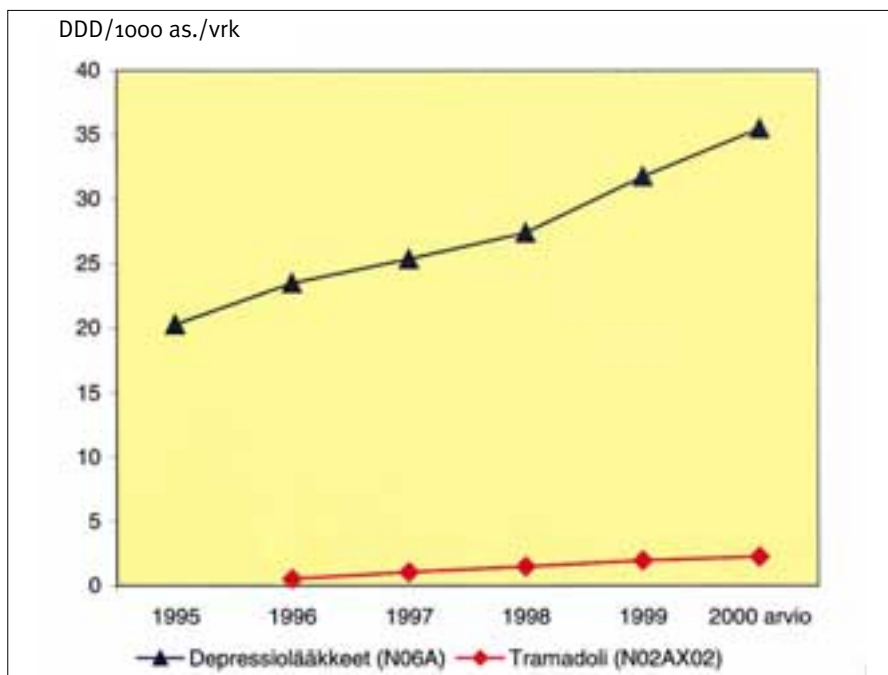
Tramadoli on paljon käytetty kipulääke, joka luokitellaan heikkoihin opioideihin. Akuutissa leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa tramadoli 100 mg p.o. vastaa teholtaan 1 g:aa parasetamolia (2). Kroonisen kivun lievityksessä tramadolin teho perustuu heikon opioidivaikutuksen ohella sen serotoniini (5-HT)- ja noradrenaliinivaikutusta (NA) lisääviin mekanismeihin. Jälkimmäisiä vaikutuksia pidetään keskeisinä hermo-

vauriooperäisen kivun hoidossa. Tramadoli on todettu tehokkaaksi mm. polyneuropatioista aiheutuissa kivuissa (3-5) sekä ristiselkävivun lievityksessä (6). Tramadolin aiheuttamia yleisiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, väsymys ja päänsärky. Varsinkin vanhuspotilaila haittavaikutukset voivat estää pitkäaikaisen tehokkaan hoidon.

Opioidivaikutukset välittyvät μ -opioidireseptorien kautta. Serotoniini- ja noradrenaliinivaikutukset lisääntyvät usealla eri mekanismilla. Tramadoli estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa presynaptisissa hermopäätteissä useimpien masennuslääkkeiden tapaan. Lääkkeissä tramadoli on kahden enantiomeerin raseeminen seos suhteessa 1:1. (+)-enantiomeeri on (-)-enantiomeeriä neljä kertaa tehokkaampi 5-HT-takaisinoton estäjä (7), kun taas (-)-enantiomeeri on voimakkaampi noradrenaliinin takaisinoton estäjä (7). Tramadoli stimuloi lisäksi 5-HT:n vapautumista presynaptisista hermopäätteistä (7).

Tramadolin μ -opioidireseptorivälitteiset vaikutukset johtuvat pääosin sen aktiivisesta metaboliitista (+)-O-desmetyylitramadolista (M1), jota muodostuu tramadolista CYP2D6-entsyymin katalysoimana (8).

Depressiolääkkeiden ja tramadolin kulutukset



Masennuslääkkeet

Kaikki markkinoilla olevat masennuslääkkeet vaikuttavat joko serotoniiniin, noradrenaliiniin tai molempien takaisinottoon tai metaboliaan. Osalla masennuslääkkeistä on lisäksi muita vaikutuksia näihin välittäjäainejärjestelmiin. Kaikkien masennuslääkkeiden vaikutuksesta serotonerginen ja/tai noradrenerginen vaikutus lisääntyy, minkä katsotaan käynnistävän ne hermosolun toiminnan muutokset, jotka johtavat masennuksen oireiden lievittymiseen.

Vanhoilla trisyklisillä masennuslääkkeillä on lisäksi monia ei-toivottuja reseptorivaikutuksia, joilla on merkitystä masennuksen hoidossa lähinnä vain haittavaikutusten kannalta (muskariini- ja histamiinivaikutukset). Kivun hoidossa näilläkin järjestelmillä saattaa olla merkitystä. Trisyklisistä masennuslääkkeistä klomipramiinin vaikutusmekanismissa korostuu serotoniinin ja amitriptyliinin kohdalla noradrenaliinin takaisinoton estovaikutus. Tosin klomipramiinin aktiivinen metaboliitti desmetyyliklomipramiini on lähinnä noradrenaliinin takaisinoton estäjä.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) vaikuttavat lähinnä estämällä serotoniinitransportteria, joka presynaptisessa hermopääätteessä ja ns. somatodendriittisten autoreseptorien läheisyydessä pumppaa serotoniinia takaisin soluun. Markkinoilla olevia SSRI-ryhmän lääkeaineita ovat fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami. Pienillä hoitoannoksilla (≤ 75 mg/vrk) myös venlafaksiini on lähinnä serotoniinin takaisinoton estäjä, mutta suuremmilla annoksilla se estää myös noradrenaliinin takaisinottoa. Nefatsodoni on sekä 5-HT₂:n takaisinoton estäjä että 5-HT₂-reseptorin antagonist.

Reboksetiini on selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä, jonka suorat vaikutukset 5-HT-järjestelmään ovat hyvin vähäiset.

Mianseriini ja mirtatsapiini vaikuttavat myös 5-HT- ja NA-transmissiota lisäävästi. Tämä tapahtuu estämällä noradrenergisen hermosolun presynaptisia α_2 -adrenergisiä autoreseptoreita ja serotonergisen hermosolun α_2 -adrenergisiä heteroreseptoreita.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Tramadolilla on sekä serotoniini- että noradrenaliinivaikutuksia, kuten masennuslääkkeilläkin. On teoriassa mahdollista, että nämä vaikutukset voimistuvat haitalliselle tasolle kun tramadolia ja masennuslääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kirjallisuudessa onkin kuvattu tapauksia, joissa potilaat ovat saaneet vakavia haittavaikutuksia lähinnä serotonergisten vaikutusten voimistuttua. Serotoniinihaittoja on kuvattu kun tramadolia on käytetty yhdessä fluoksetiinin (9), paroksetiinin (10-11) tai sertraliinin kanssa (12) (taulukko 1). Näissä tapauksissa tosin CYP2D6-välitteisen tramadolin metabolian estyminen osaltaan selittää mahdollista yhteisvaikutusta (ks. Farmakokiineettiset yhteisvaikutukset).

SSRI-lääkkeen ja tramadolin yhdistelmä on suhteellisen yleinen pitkäaikaisista kivuista kärsivillä potilailla. Julkaistuja tapausselostuksia, jotka viittaavat yhdistelmän haitallisuuteen, on tähän nähden yllättävän vähän. Oletettavasti valtaosa potilaista ei siis saa merkittäviä haittoja tästä yhdistelmästä. Mahdollista on myös, että haittavaikutuksia raportoidaan vähän, koska asiaan ei ole osattu kiinnittää riittävää huomiota. Julkaistut tapaukset viittaavat kuitenkin osan potilaista voivan saada merkittäviä haittavaikutuksia tramadolin ja SSRI-lääkkeiden yhdistelmästä.

Moklobemidin ja tramadolin yhdistelmää on pidettävä erityisen varottavana, vaikka yhteiskäytöstä on julkaistu vain yksi tapausselostus, jossa potilas kuoli serotoniinisyndrooman vuoksi otettuaan yliannoksen moklobemidia, klomipramiinia ja tramadolia (13). Moklobemidia ja tramadolia käytettäessä serotoniinin vapautuminen lisääntyy ja soluun otto sekä metabolia estyvät. Pharmaca Fennican valmisteyhteenvedoissakin tramadolin käytön vasta-aiheeksi on merkitty MAO-estäjien käyttö edeltävän 14 vrk:n aikana (14). Tosin 14 vrk:n varoaika moklobemidin käytön suhteen on liian pitkä, sillä moklobemidillä on lyhyt 2-4 tunnin puoliintumisaika ja se estää MAO-A-entsyymiä vain reversiibelisti. Käytännössä kahden viikon varoaika viitanee vanhempiin irre-

versiibeileihin ja epäselektiivisiin MAO-estäjiin, joita Suomessa ei ole markkinoilla. Moklobemidin valmisteyhteenvedossa ei Pharmaca Fennicassa tramadolin samanaikaisesta käytöstä ole varoitettu. Koska tramadolilla on kuitenkin myös serotoniinin takaisinoton estovaikutusta, tulisi pidättäytyä määräämästä moklobemidin käyttäjälle tramadolia. Moklobemidin ja SSRI-lääkkeenkin yhdistelmän tiedetään aiheuttaneen yliannoksina fataaleja serotoniinisyndroomia (15). Monet potilaat ovat kuitenkin voineet käyttää moklobemidin ja SSRI:n yhdistelmää ilman merkittäviä haittoja (16). Sama lienee totta myös tramadolin ja moklobemidin yhdistelmän suhteen. Osa potilaista voi kuitenkin saada vakavia serotoniinihaittavaikutuksia jo tavanomaisilla hoitoannoksilla.

Amitriptyliinin ja muiden trisyklisten masennuslääkkeiden ja tramadolin yhdistäminen saattaa voimistaa toistensa serotonergisia ja noradrenergisiä haittavaikutuksia. Kivun hoidossa käytetyt amitriptyliinannokset ovat varsin pieniä (10-50 mg /vrk), ja yhteisvaikutusongelmat tramadolin kanssa luultavasti jokseenkin harvinaisia.

Niin tramadoli kuin SSRI-lääkkeetkin voivat alentaa kouristuskynnystä, mikä saattaa yhteiskäytössä korostua. Vastikään julkaistussa tapausselostuksessa potilas, jota hoidettiin sairaalassa tramadolilla, venlafaksiinilla, prometatsiinilla ja parasetamolilla, alkoi kouristella kotiuutuksen jälkeisenä aamuna, minkä seurauksena potilas menehtyi (17). Kaikki trisykliset masennuslääkkeet laskevat kouristuskynnystä (18), samoin mianseriini ja maprotiliini (18). SSRI-lääkkeet saattavat myös laskea kouristuskynnystä (19).

Erityisesti kaksisuuntaisen mielialahäiriön, mutta myös yksisuuntaisen masennuksen hoitoon käytetyillä litiumilla on myös serotonergisiä vaikutuksia, joten myös sillä saattaa olla yhdessä tramadolin kanssa käytettynä serotoniinihaittoja lisäävä vaikutus.

CYP2D6:n polymorfismin vaikutus

Tramadoli metaboloituu CYP2D6:n välityksellä M1-metaboliitiksi. Väes-

töstä 5–10 % on tämän entsyymin suhteen hitaita metaboloijia, 1–10 % ultranopeita ja loput nopeita metaboloijia (20). Hitailla metaboloijilla tramadolin pitoisuudet ovat keskimäärin korkeampia kuin ns. nopeilla metaboloijilla. Ero ei ole kuitenkaan kovin huomattava ilmeisesti vaihtoehtoista metaboliasta johtuen. Sen sijaan opioidivaikutuksiltaan 200 kertaa kanta-ainetta voimakkaamman (+)-M1-metaboliitin pitoisuuksissa hitaiden ja nopeiden metaboloijien välillä voi olla monikymmenkertaisia eroja. Hitailla metaboloijilla tramadolin analgeettinen teho jääkin vähäisemmäksi (5, 21).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Genotyyppiltään hitaat metaboloijat ovat sitä myös fenotyyppiltään koko

elämänsä ajan. Sen sijaan genotyyppiltään nopeat tai ultranopeat metaboloijat voivat CYP2D6:n estäjien vaikutuksesta muuttua fenotyyppiltään hitaiksi metaboloijiksi.

Eräät masennuslääkkeet ovat tehokkaita CYP2D6:n estäjiä. Merkittävimpää estäjiä ovat paroksetiini, fluoksetiini ja trisykliset masennuslääkkeet (21). Näistä paroksetiinin vaikutus on voimakkain (Ki 2 mikrom). Myös venlafaksiinilla on vähäinen, ja sertraliinilla ja sitolopraamalla vielä vähäisempi, CYP2D6-entsyymiä estävä vaikutus (22).

Useat masennuslääkkeet kuten, fluoksetiini, paroksetiini ja venlafaksiini, ovat CYP2D6:n substraatteja (23, 24). Hitailla metaboloijilla näiden lääkeaineiden pitoisuudet voivat olla huomattavasti korkeampia kuin nopeilla metaboloijilla, mikä lisää serotonergisia ja venlafak-

siinin sekä trisyklisten kohdalla myös noradrenergisiä vaikutuksia. Myös fluvoksamiinin eliminaatio voi olla merkittävästi hidastunut CYP2D6:n hitailla metaboloijilla (25). Vaikka hitailla metaboloijilla CYP2D6:n estäjä ei lisää tramadolin pitoisuuksia, toisin kuin nopeilla metaboloijilla, voimistuvat sekä tramadolin että em. masennuslääkkeiden aiheuttamat monoamiinivaikutukset molempien lääkeaineiden korkeampien pitoisuuksien vuoksi.

Taulukossa 1 esitetyissä tapauselostuksissa voi erityisesti paroksetiinin ja fluoksetiinin yhteisvaikutuksessa tramadolin kanssa olla kysymys farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta. Fluoksetiini ja varsinkin paroksetiini estävät tramadolia metaboloivaa CYP2D6-entsyymiä, jolloin tramadolin pitoisuus ja serotonergiset vaikutukset voimistuvat.

Taulukko 1. Kokooma kirjallisuudesta löytyneistä tapauselostuksista, joissa tramadolin ja masennuslääkkeiden yhteiskäytön on epäilty johtaneen serotoniinioireyhtymään.

Raportti/potilas	Muu lääkitys	SSRI:n annos ja hoidon kesto	Tramadolin annos ja hoidon kesto	Oireet	Oireiden kesto	Hoito ja lopputulos
Mason ja Blackburn, 1997, 42 v nainen, astma, kr. selkäkipu, vakava masennus	metaproterenoli 10mg x 4 p.o., pravastatiini 20mg, triamsinoloni 4 inh. x 4, kloorioksatsoni 250mg x 4, omepratsoli 20mg x 1, parasetamoli 325mg 1–2 x 4–6, terfenadiini 60mg x 2	sertraliini, annos inh.?, > 1 vuosi	300 mg/vrk, 3 viikkoa	atyyppinen rintakipu, sinustakykardia 140/min, sekavuus, psykoosi, kiihtymys, hikoilu, vapina	3 viikkoa, fluktuoiden	tilanne laukesi 24–36 tunnin kuluttua, kun tramadoli oli lopetettu ja sertraliinin annos laskettu ad 50 mg/vrk
Kesavan ja Sobaia, 1999, 31 v nainen, fibromyalgia, endometrioosi	?	fluoksetiini 40 mg /vrk, 3 vuotta	400 mg/vrk, n. 2 viikkoa	vapina, päänsärky, kiihtyneisyys, ahdistus, blefarospasmi, kuume, hikoilu, puhevaikeus, korkea S-prolaktiini	10 vrk, fluktuoiden	prosyklidiini, klonatsepaami ja diatsepaami aloitettiin, fluoksetiini ja tramadoli lopetettiin, oireet lievittyivät 7 vrk:ssa, täydellinen toipuminen 2 kk:ssa
Lantz ym., 1998 78 v nainen, vakava masennus, osteoporoosi, selkärangan nikamien murtumat, makulan rappeuma	monivitamiinit	paroksetiini 20 mg/vrk, kesto?	150 mg/vrk, 3 vrk	pahoinvointi, hikoilu, ärtyneisyys, lihaskouraus, sekavuus, kuume, takykardia	3 vrk	paroksetiini ja tramadoli lopetettiin, toipuminen 4–5 vrk:ssa
Lantz ym., 1998 88 v nainen, bipolaarinen mielialahäiriö, verenpainetauti, koronaaaritauti, glaukooma	valproaatti 250mg x 2, kinapriili 5mg x 1, timololipat, ASA 50mg x 4	paroksetiini 10 mg/vrk, 2 vuotta	200 mg/vrk, 2 vrk	pahoinvointi, hikoilu, oksentelu, unettomuus, huimaus	2 vrk	syproheptadiini 2mgx3, paroksetiini ja tramadoli lopetettiin, toipuminen 4–5 vrk:ssa
Egberts ym., 1997 47 v mies, masennus, nivelkivut	ei muita lääkkeitä	paroksetiini 20 mg/vrk, 4 kuukautta	100 mg/vrk (1 tabl.)	tärinä, hikoilu, lihasnykäykset, tajuttomuus	12 tuntia	tramadoli lopetettiin, paroksetiinin annos puolitettiin, potilas tuli tajuihinsa 24 tunnissa, toipuminen 1 viikossa

Trisyklisistä masennuslääkkeistä erityisesti amitriptyliiniä on paljon käytetty kipupotilailla neuropaattisen kivun hoitoon pienillä annoksilla. Masentuneella kipupotilaalla voi olla yhtä aikaa pieni annos amitriptyliiniä kipuihin ja SSRI-lääke masennukseen, varsinkin jos hän saa haittavaikutuksia masennuksen hoidon edellyttämistä suuremmista amitriptyliiniannoksista. Trisykliset masennuslääkkeet ovat alttiita CYP2D6-välitteisille yhteisvaikutuksille ja yhdessä CYP2D6-estäjän (esim. paroksetiini) kanssa pitoisuudet voivat nousta merkittävästi. Tällöin myös niiden serotonergiset ja noradrenergiset vaikutukset voimistuvat. SSRI-lääkkeistä sertraliini ja sitapraami lienevät farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan turvallisimmat trisyklisen kanssa käytettäessä.

Potilailla voi olla muitakin sairauksia ja lääkkeitä, jotka saattavat lisätä tramadolin ja masennuslääkkeiden haitallisia vaikutuksia (taulukko 2).

Haitalliset serotoniinivaikutukset

Useimmat potilaat sietävät hyvin serotoniinin takaisinoton estäjiä ja muita serotonergisiä masennuslääkkeitä. Suurimmalla osalla potilaista, joille haittavaikutuksia tulee hoidon alussa, ne loppuvat tai vähenevät merkittävästi 1–2 viikon kuluessa

hoitoa jatkettaessa. Osa potilaista tosin saa merkittäviä haittoja jo pienillä annoksilla. Serotoniiniselektiivisten lääkkeiden tavallisia haittavaikutuksia ovat kuvottava olo, ruokahaluttomuus, lihasnykäykset, unihäiriöt, ahdistuneisuus ja seksuaalitoimintojen häiriöt.

Haittojen ollessa vakavia kutsutaan tilaa tietyin edellytyksin serotoniinisyndroomaksi, jolle ei ole olemassa yleisesti hyväksyttyä diagnostisia kriteerejä. Sternbach edellyttää, että ainakin kolmen seuraavista oireista tulee esiintyä samanaikaisesti: psyyken/tajunnan tilan muutos, agitaatio, myoklonus, hyperrefleksia, hikoilu, vapina, ripuli, koordinaatiohäiriö ja kuume (26). Kliininen kuva voi muistuttaa läheisesti malignia neuroleptisyndroomaa ja voi olla fataali. Käytännössä serotoniinisyndrooman riski on jokseenkin olematon, jos SSRI-lääkkeitä käytetään hoitoannoksina. Tila voi syntyä huomattavan yliannoksen seurauksena tai jos sen lisäksi käytetään samanaikaisesti toista serotonergisesti vaikuttavaa lääkeainetta.

Serotoniinioireyhtymän oireet voivat väistyä nopeasti ilman varsinaista hoitoa, kun serotonerginen lääke lopetetaan. Vakavissa tapauksissa voidaan tarvita jopa tehohoitoa. Potilas voi tarvita viilennystä hypertermian vuoksi, riittävästä ventilaatiosta ja kardiovaskulaaritoi-

minnoista huolehtimista ja nesteytystä munuaisen toiminnan tukemiseksi. Antikonvulsantteja voidaan tarvita kouristusten hoitamiseksi. Serotoniinisyndrooman hoidossa käytettyjä lääkkeitä ovat olleet mm. serotoniiniantagonisti syproheptadiini, bentsodiatsepiinit, perinteiset suuriannoksiset psykoosilääkkeet, propranololi, ketanseriini, mirtazapiini ja dantroleeni.

Onko tramadolista masennuslääkkeeksi?

Koska tramadolilla on masennuslääkkeiden kaltaisia vaikutuksia serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmään, on mahdollista, että sillä olisi myös masennusta lievittävää vaikutusta. Tähän viittaa myös tutkimus, jossa (-)tramadolilla oli hiirimallissa vaikutus, jonka katsotaan ennustavan aineen masennusta lievittävää tehoa myös ihmisellä (27). Sen sijaan pelkällä (+)tramadolilla ei ollut masennuslääkkeen kaltaista vaikutusta. On luultavaa, että jatkossa tramadolin mahdollisia masennusta lievittäviä vaikutuksia tutkitaan myös ihmisillä. Masennuksen lisäksi SSRI-lääkkeitä käytetään mm. eri ahdistuneisuushäiriöiden ja pakko-oireisten häiriöiden hoitoon. Eräs tapauselostus viittaa tramadolin mahdolliseen tehoon pakko-oireisessa häiriössä (28).

Taulukko 2. Lääkelaitokselle ilmoitetut kuolintapaukset, joissa potilaat ovat käyttäneet tramadolia yhdessä masennuslääkkeiden kanssa

Potilas	Lääkitys	Oireet	Tramadolin pitoisuus, hoitotaso 0,1–0,3 mg/l	Muut lääkeainepitoisuudet
83 v nainen kaatunut, joutunut lonkkamurtuman vuoksi leikkaukseen, josta ollut toipumassa	tramadoli 200 mg/vrk, doksepiini 100 mg/vrk; enalapriili, furosemiidi, amoksisilliini, doksisykliini, metotreksaatti 5 mg/vrk, ketoprofeeni, insuliini	löydetty elottomana, kuolinsyy: tramadoli-intoksikaatio	4,4 mg/l	doksepiini 0,7 mg/l (hoitotaso 0,03–0,15 mg/l)
79 v mies	tramadoli, perfenatsiini, levomepromatsiini, parasetamoli+kodeiini, amitriptyliini (annoksia ei ilmoitettu)	löydetty kuolleena kotoa	1,4 mg/l	amitriptyliini 0,1 mg/l (hoitotaso <0,2 mg/l)
72 v mies	tramadoli, moklobemidi, dekstropropoksifeeni (annoksia ei ilmoitettu)	kuollut lonkka-leikkauksessa, kuolinsyy: rasvaembolia	0,8 mg/l	dekstropropoksifeeni 0,4 mg/l, moklobemidi 2 mg/l
22 v mies	tramadoli (annos?), sertraliini 50 mg/vrk	viikon käytön jälkeen min kestoinen tajuttomuus ja kouristuskohaus		

Lopuksi

Kun tramadolia ja masennuslääkkeitä määrätään samalle potilaalle, tulee yhteisvaikutusten mahdollisuus ottaa huomioon. Raportteja vakavista yhteisvaikutuksista masennuslääkkeiden ja tramadolin yhteiskäytöstä on julkaistu suhteellisen vähän. Niihin on kuitenkin syytä suhtautua vakavasti, koska ne ovat ymmärrettäviä näiden lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien ja farmakodynaamisten vaikutusten pohjalta. Kun osaamme ottaa huomioon tramadolin ja masennuslääkkeiden mahdolliset yhteisvaikutusongelmat, potilaita ei suotta altisteta tarpeettomille haitoille. Tramadolia on syytä välttää määräämässä potilaille, jotka käyttävät moklobemidia. SSRI-lääkkeistä sertraliini ja sitalopraami lienevät turvallisimmat yhteiskäytössä tramadolin kanssa muita vähäisemmästä CYP2D6:n estosta johtuen. Farmakodynaaminen yhteisvaikutuspotentiaali on kuitenkin sama kaikilla SSRI-valmisteilla, eikä mitään niistä voi pitää tässä mielessä riskittömänä. Tähän viittaavat myös tapaukset, joissa potilaille on aiheutunut merkittäviä haittoja sertraliinin ja tramadolin yhteiskäytön aikana.

Kirjallisuus

1. Saarijärvi S, Joukamaa M. Kipu vai depressio – diagnostinen ja hoidollinen ongelma. SLL 1993;48:1545-1448
2. McQuay H and Moore A. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press 1998.
3. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998;50:1842-1846.
4. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 1999;83:85-90.
5. Sindrup SH, Madsen C, Brosen K et al. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. Clin Pharmacol Ther 1999;66:636-641.
6. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol 2000;27:772-778.
7. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993;267:331-40.
8. Kharasch ED. Opioid analgesics. In Metabolic Drug Interactions, eds. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2000;297-319.
9. Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. J R Soc Med. 1999;92:474-5.
10. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:181-2.
11. Lantz MS, Buchalter EN, Gianbanco V. Serotonin syndrome following administration of tramadol with paroxetine. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13:343-345.
12. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. Ann Pharmacother. 1997;31:175-7.
13. Hernandez AF, Montero MN, Pla A, Villanueva E. Fatal moclobemide overdose or death caused by serotonin syndrome? J Forensic Sci 1995;40:128-30.
14. Pharmaca Fennica 2001. Lääketietokeskus. Rauma: Kirjapaino Oy West Point 2000
15. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U et al. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. Lancet. 1993;342:141.
16. Ebert D, Albert R, May A, Stosiek I, Kaschka W. Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression. Safety data and efficacy. Psychopharmacology 1995;119:342-4.
17. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS et al. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. Am J Forensic Med Pathol. 2000;21:370-4.
18. Leinonen E. Vanhemmat masennuslääkkeet. Duodecim 1999;115:2227-31.
19. Curran S. Effect of paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand 1995; 92:239-40.
20. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000;356:1667-1671.
21. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. Clin Pharmacol Ther 1996;60:636-44.
22. Shad MU, Preskorn SH. Antidepressants. In Metabolic Drug Interactions, eds. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2000;563-577
23. Chiba K, Kobayashi K. Antidepressants. In Metabolic Drug Interactions, eds. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2000;233-243.
24. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, O'Hara G, LeBlanc J, Turgeon J. Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. Pharmacogenetics 1999;9:435-43.
25. Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, Alm C, Rodriguez I, Bertilsson L. Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. Clin Pharmacol Ther 1996;60:183-90.
26. Keck PE Jr, Arnold LM. The Serotonin syndrome. Psychiatric Annals 2000;30(5):333-343.
27. Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. Life Sci 1998;63:PL175-80.
28. Goldsmith TD, Shapira NA, Keck PE Jr. Rapid remission of OCD with tramadol hydrochloride. Am J Psychiatry 1999;156:660-1.



Ilari Paakkari
PROFESSORI
Biolääketieteen laitos
Helsingin yliopisto

Antihistamiinit ennen, nyt ja tulevaisuudessa

Lähes kuusikymmentä vuotta vanha nimitys, antihistamiini, tarkoittaa samaa kuin nykyfarmakologian histamiini H_1 -reseptorin salpaaja.

Nimitys antihistamiini ei ole enää tarkoituksenmukainen, koska histamiinireseptorille on löytynyt uusia alaryhmiä, joille on mahdollista kehittää omat selektiiviset salpaajansa. Histamiinireseptoreiden H_2 -alaryhmän salpaajia on jo yli kaksi vuosikymmentä käytetty vähentämään mahan suolahapon eritystä. Äskettäin löydetyn keskushermoston H_3 -reseptorin alatyypin (H_{3A} , H_{3B} , H_{3C}) salpaajat (1) ja ehkä myös agonistit tarjoavat uuden alueen lääkekehittelylle. Luuytimen ja eosinofiilisten valkosolujen H_4 -reseptorin salpaajat (2,3) saattavat osoittautua hyödyllisiksi allergisen tulehduksen hoidossa.

1879	syöttösolu
1910	merkitys hormonina
1937	anafylaksian esto antihistamiinilla
1966	H_1-reseptori – kolmoisvaste
1972	H_2-reseptori – suolahapon erityys
1983	H_3-reseptori – hermosto
2001	H_4-reseptori – eosinofiili

Histamiinin H_1 -välitteiset vaikutukset elimistössä

Histamiini on monoamiini, jonka nimen alkuosa viittaa sanaan histos (kudos). Ajatus histamiinista ”kudosten amiinina” liittyy sen esiintymiseen kaikkialla elimistössä aivot mukaanluettuna. H_1 -reseptorivälitteisten allergiaan liittyvien vaikutusten lisäksi histamiinin tiedetään toimivan mahahapon eritystä ylläpitävänä kudoshormonina, joka vaikut-

taa maharauhasten katesolujen H_2 -reseptorin välityksellä. Histamiini on myös hermoston välittäjäaine, jonka H_3 -reseptorin kautta välittyvät vaikutukset ovat vielä suureksi osaksi tuntemattomia. Ensimmäiseksi H_3 -reseptori karakterisoitiin presynaptisena ”jarruna”, jonka aktivaatio vähentää välittäjäaineen vapautumista hermopääteestä. Antihistamiinien kannalta on merkityksellistä, että aivojen H_1 -salpaus eli antihistamiini-vaikutus aiheuttaa sedaatiota.

Huomattava osa histamiinista tuotetaan kudosten syöttösoluissa, joiden kokonaismassa vastaa kooltaan pernaa. Syöttösolujen vapauttama histamiini selittää suurelta osin allergisen reaktion välittömät tapahtumat, jotka voivat vaihdella heinänuhasta ja hengenahdistuksesta anafylaktiseen shokkiin. Vuonna 1911 Dale ja Laidlaw kuvasivat histamiinin sileälihas- ja verisuonivaikutukset ja nimesivät sen allergisen tulehduksen mediaattoriksi (4). Lukuunottamatta mahahapon eritystä lisäävää vaikutusta Dalen kuvaus histamiinin vaikutuksista on nykytiedonkin mukaan lähes tyhjentävä.

Vuonna 1937 tehty koe, jossa ensimmäisellä antihistamiinilla estettiin histamiinin marsussa aiheuttama anafylaktinen shokki, herätti valtaavan tutkimusinnostuksen ja toiveet allergiset tilat parantavasta lääkkeestä. Histamiini osoittautui kuitenkin merkitykselliseksi vain välittömässä allergisessa reaktiossa, jota seuraavassa viivästyneessä vasteessa kudokset tuottavat tuntien aikana leukotrieenejä, prostanoideja ja lukuisia

1910	histamiinin löytäminen
1930	antihistamiini 929F
	prometatsiini 1937
1940	difenhydramiini, tripelelenniini ja imipramiini
1960	hydroksitsiini
1980	astemitsoli, terfenadiini, akrivastiini, loratadiini, setiritsiini
1990	atselastiini, ebastiini, mitso-lastiini, feksofenadiini
2000	desloratadiini, levosetiritsiini

muita tulehdussellisia aineita samalla kun tulehdussolut vaeltavat allergenille altistuneeseen kudokseen. Antihistamiinit pystyivät siis estämään vain pienen osan monimutkaisesta allergisesta vasteesta. Erityisesti ”sisäsyntyisen” astman hoidossa antihistamiinien heikko teho osoittautui pettymykseksi.

Ensimmäiset antihistamiinit

Bovet and Staub kehittivät vuonna 1937 ensimmäisen antihistamiinin, tymoksidietyyliamiinin, joka pystyi suojaamaan marsua histamiinin aiheuttamalta anafylaktiselta shokilta. Tymoksidietyyliamiini oli kuitenkin liian toksinen ihmiskäyttöön. Kliinisesti käyttökelpoisten antihistamiinien aika alkoi vuonna 1942 fenbentsamiinista ja vuonna 1944 pyrilamiinista, jota seurasi pian suuri joukko analogisia yhdisteitä kuten difenhydramiini ja tripelelenniini. Ensimmäisen polven antihistamiineille oli tyypillistä epäspesifisyys: H_1 -salpauksen lisäksi ne vaikuttivat antikolinergisesti salpaamalla mus-

kariinireseptoreita, mikä selitti niiden limaa kuivattavan ominaisuuden. Antihistamiinien lukuisista farmakologisista vaikutuksista seuloitui fentiatsiinien ryhmä (promatsiini) ja vuosikymmen myöhemmin dopamiinireseptoreita salpaava ensimmäinen psykoosilääke, klooripromatsiini. Myös trisyklisillä masennuslääkkeillä on esikuvansa varhaisissa antihistamiineissa. Vanhemmilla psykoosi- ja masennuslääkkeillä ja perinteisillä antihistamiineilla on yhteistä niiden epäspesifiset muskariini- ja alfareseptoreita salpaavat vaikutukset, mikä ilmeni antikolinergisinä haittavaikutuksina ja myrkytystapauksissa hypotoniaa.

Toisen polven "väsyttämättömät" antihistamiinit

Yli vuosikymmenen käytössä olleet toisen polven antihistamiinit ovat perinteisiä yhdisteitä spesifisempiä eli niiden vaikutus kohdistuu etupäässä H_1 -reseptoriin. Nämä yhdisteet väsyttävät aikaisempia vähemmän, koska ne kulkeutuvat aivoihin vain vähäisessä määrin. Koska histamiini on aivoissa vireyttä ylläpitävä säätelyaine, on periaatteessa mahdotonta kehittää täysin väsyttämättömiä antihistamiineja. Perinteisten antihistamiinien voimakas sedatiivinen vaikutus johtui paitsi suuresta aivoveriестeen läpäisevyydestä myös niiden antikolinergisestä vaikutuksesta. Toisen polven antihistamiinit räätälöitiin väsyttämättömiksi, nopeasti vaikuttaviksi ja kerran vuorokaudessa annosteltaviksi yhdisteiksi, joilla olisi mahdollisimman spesifinen vaikutus H_1 -reseptoriin.

Astemitsoli

Vaikka astemitsoli on maailmanlaajuisesti poistettu käytöstä, seuraavassa esitetään sen ominaisuudet arviointipohjaksi muiden väsyttämättömien antihistamiinien vaikutusten ymmärtämiseksi.

Kuten muutkin väsyttämättömät antihistamiinit, astemitsoli salpaa keskushermoston vireyttä ylläpitäviä H_1 -reseptoreita vain vähäisessä määrin. Astemitsoli metaboloituu maksan CYP3A4-järjestelmän kautta aktiiviseksi ja erittäin pitkävaikutteiseksi desmetyyliastemitsoliksi, jonka puoliintumisaika on noin 12

vuorokautta. Astemitsoli vaikuttaa allergiatestien tulokseen jopa neljä viikkoa käytön lopettamisen jälkeen. Tämä sopii hyvin farmakologiseen nyrkkisääntöön, jonka mukaan lääkeaine eliminoiduu plasman vakaatilan pitoisuudesta noin 4–5 puoliintumisaajan jälkeen. Pitkästä vaikutusajasta on terapeutista hyötyä, mutta toisaalta se voi olla ongelma haittavaikutusten ilmetessä. Huolimatta toisen polven antihistamiineille tyypillisestä suuresta H_1 -spesifisyydestä (ei esim. antikolinergistä vaikutusta) astemitsoli ja sen päämetaboliitti desmetyyliastemitsoli osoittautuivat sydämen kaliumkanavien salpaajaksi, mistä merkittiin liika-annostuksessa vakavia rytmihäiriöitä (5,6). Astemitsolin valmistaja poisti tuotteen käytöstä maailmanlaajuisesti vuonna 1999. Astemitsolin sydänhaittoja ei kuitenkaan voitu aina osoittaa epidemiologisesti. Amerikkalaiseen noin 45 000 potilaan aineistoon perustuen on arvioitu, että perinteisiin väsyttäviin antihistamiineihin verrattuna astemitsolin sydämen rytmihäiriötä aiheuttava riski on pienempi eli 0,25 (95 % luottamusväli 0,11–0,58) (7). Kuitenkin laajemman (lähes 200 000 potilasta) brittiläiseen tietokantaan perustuvan arvion mukaan astemitsolin käyttäjien suhteellinen rytmihäiriöriski oli yhdeksäntoistakertainen (95 % luottamusväli 4,8–76,0) verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet antihistamiineja (8). Tavallisen antihistamiinikäytön absoluuttisen riskin vähäisyyttä kuvaa kuitenkin arvio, jonka mukaan tarvitaan 5 300 hoitovuotta yhden väsyttämättömästä antihistamiinihoidosta (akrivastiini, astemitsoli, setiritsiini, loratadiini tai terfenadiini) johtuneen rytmihäiriötapausten ilmentymiseksi. Astemitsolin ja sen metaboliitin poikkeuksellisen pitkä puoliintumisaika tekee kuitenkin myrkytystapauksista pitkäkestoisia ja vaarallisia (9).

Terfenadiini

Terfenadiini oli ensimmäinen toisen polven antihistamiini, joka ei aiheuttanut merkittävää sedaatiota eikä perinteisten antihistamiinien tavoin salvannut kolinergisiä reseptoreita. Suomessa terfenadiini vapautettiin itsehoitoon vuonna 1991, mutta palautettiin esiintyneiden ryt-

mihäiriötapausten vuoksi taas reseptilääkkeeksi vuonna 1994. Terfenadiini on kinidiinin veroinen sydämen johtoratojen kaliumkanavan salpaaja. Tästä ei yleensä ole haittaa, mitä osoittaa se, että terfenadiinin lisääntynyttä rytmihäiriöriskiä ei ole havaittu kaikissa epidemiologisissa tutkimuksissa. Ongelma syntyy silloin kun terfenadiinin nopea metaboloituminen vaikuttavaksi aineeksi terfenadiinikarboksilaatiksi (feksofenadiini) estyy samanaikaisen CYP3A4-salpaajan (erytromysiini, ketokonatsoli) käytössä. Yhdysvalloissa FDA suositti vuonna 1998 terfenadiinin korvaamista feksofenadiinilla, joka on terfenadiinin sydänturvallisempi metaboliitti. Tämän johdosta terfenadiinin valmistajat päättivät vetää terfenadiinin pois Yhdysvaltojen markkinoilta. Suomessa terfenadiini on edelleenkin saatavana reseptilääkkeenä, joskin haittavaikutusuutiset vähensivät sen käyttöä voimakkaasti. Eri maiden lääketurvallisuusajattelua kuvaa Yhdysvaltojen pehmeä komennus poistaa terfenadiini markkinoilta ja Euroopan lääkeviraston EMEA:n kanta sallia aineen käyttö, mutta poistaa sen suurin vahvuus 120 mg ja yhdistelmä pseudoefedriinin kanssa. Keskustelu terfenadiinin haittavaikutuksista romahdutti sen myynnin Suomessa ja Ruotsissa. Toisaalta, Saksassa ja Italiassa terfenadiinin käyttö jatkui entisellään. Epidemiologinen tutkimus on osoittanut, että terfenadiinin riski aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä on yhtä suuri kuin perinteisillä antihistamiineilla tai jopa vain sydänturvallisina pidettyjen antihistamiinien luokkaa (8). Terfenadiinin rytmihäiriöiden riski liittyy lähinnä myrkytyksiin ja maksan CYP3A4-entsyymiä salpaavien lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön.

Akrivastiini

Akrivastiini on lyhytvaikutteinen ($T_{1/2}$ 2–3 h) antihistamiini, jonka vaikutus alkaa nopeasti, mutta jota on annostettava ainakin kahdesti vuorokaudessa. Akrivastiinilla ei ole merkittävää maksan metaboliaa ja se erittyy sellaisenaan munuaisten kautta. Akrivastiini lienee ainoa antihistamiini, jota on annettu ihmisille päiväannosta sata kertaa suurempina annoksina viikon ajan ilman

että sydämeen liittyvää toksisuutta olisi ilmennyt (10).

Ebastiini

Ebastiini metaboloituu nopeasti karbastiiniksi, jolla on pitkä vaikutusaika ($T_{1/2}$ n. 15 h) (11). Vaikka ebastiini on kliinisissä kokeissa suurina annoksina (100 mg) vähäisesti pidentänyt QT-aikaa, sen käytön yhteydessä ei ole kuvattu vakavia sydämeen kohdistuvia haittoja (12,13). Ebastiinin käytössä tulee kuitenkin olla varovainen potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-johtumisaika tai hypokalemia. CYP3A4:n estäjät saattavat merkittävästi pidentää ebastiinin puoliintumisaikaa ja aiheuttaa sen pitoisuuden suurentumista plasmassa (14).

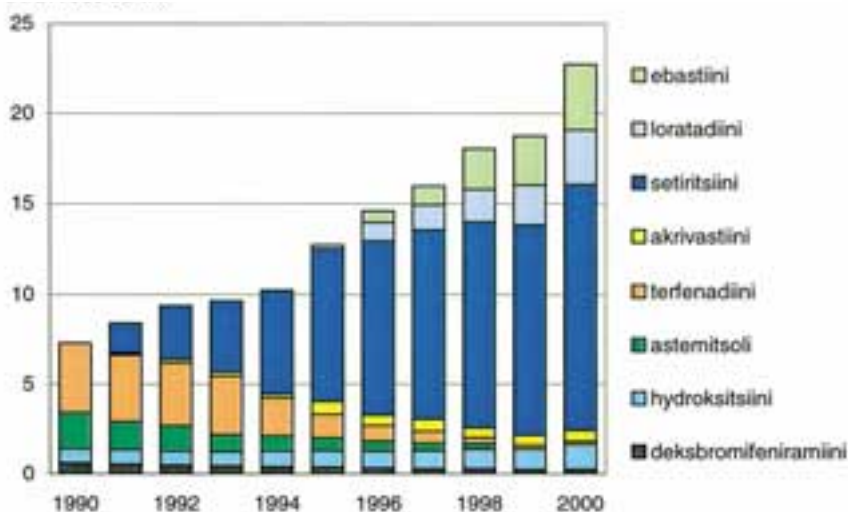
Loratadiini

Loratadiini metaboloituu hitaasti ($T_{1/2}$ n. 14 h) aktiiviseksi metaboliitiksi desloratadiiniksi, jolla on pitkä puoliintumisaika (n. 19 h) (15). Loratadiinin kinetiikka ei merkittävästi muutu vanhuksilla tai munuaisen vajaatoiminnassa (16,17). Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa CYP3A4-salpaajan samanaikainen käyttö kolminkertaisti loratadiinin ja lähes kaksinkertaisti desloratadiinin pitoisuudet plasmassa, aiheuttamatta kuitenkaan muutoksia QT-aikaan käytetyllä 10 mg:n annoksella (18). Kuitenkin käyttösuositusta suuremmalla 20 mg:n annoksella loratadiinin metaboliin esto nefatsodonilla johti tilastollisesti merkitsevään QT-ajan pidentymiseen (22 ms, luottamusväli 14–30, $P < 0,05$), mikä korreloi loratadiinin pitoisuuksiin plasmassa (19).

Mitsolastiini

Mitsolastiini on väsyttämätön antihistamiini, joka salpaa H_1 -reseptoreita yhtä voimakkaasti kuin astemitsoli, eli noin 10 kertaa suuremmalla affiniteetilla kuin terfenadiini ja 20 kertaa suuremmalla kuin setiritsiini. Voimakkuuserot näkyvät myös ihmisille tehdyissä kokeissa. Mitsolastiinin puoliintumisaika on noin 13 tuntia, mikä mahdollistaa kerran vuorokaudessa annostuksen. Mitsolastiinilla on vähäinen vaikutus sydämen johtoratoihin eikä normaalisti aiheuta rytmihäiriöitä. Kuitenkin aineen käyttö on vasta-aiheista silloin, kun potilaalla on elektro-

Antihistamiinien kulutus (DDD/1000 as./vrk) Suomessa



lyyttitasapainon häiriöitä (erityisesti hypokalemiä), QT-ajan pidentymä tai oireita aiheuttavia sydämen rytmihäiriöitä. Koska mitsolastiini metaboloituu CYP3A4:n kautta, ketokonatsoli ja erytromysiini suurentavat mitsolastiinin pitoisuuksia elimistössä.

Setiritsiini

Setiritsiini on 60-luvulla käyttöön tulleen perinteisen antihistamiinin hydroksitsiinin aktiivinen ja väsyttämätön metaboliitti. Setiritsiini eliminoituu valtaosin sellaisenaan (70 %) munuaisten kautta ja se metaboloituu vain vähäisessä määrin maksassa (noin 10 %) (20). Setiritsiinin puoliintumisaika on 7–11 h ja se voi vanhusikäikässä lisääntyä vähäisesti noin tunnilla (21). Maksasairailta havaitaan hieman hidastunut eliminaatio ($T_{1/2}$ n. 14 h) (22). Setiritsiinin eliminaatio on lapsilla nopeampaa kuin aikuisilla. Tästä seuraa lyhyempi puoliintumisaika (noin 5 h) (23) ja se, että lasten annos on suhteellisesti aikuisen annosta suurempi jaettuna kahteen annostuskertaan vuorokaudessa (24).

Kolmannen polven tuoteparannetut antihistamiinit – vähemmän haittoja, parempi teho?

Jos mukaan ei lueta käytöstä poistunutta erittäin pitkävaikutteista astemitsolia, kaikki väsyttämättömät antihistamiinit ovat periaatteessa yhtä tehokkaita H_1 -reseptorin salpaajia. Kliinisissä tutkimuksissa saadaan kuitenkin tehoeroja johtuen vaiku-

tuksen alkamisen ja keston eroista ja siitä, että suositusannokset eivät ole täysin ekvipotentteja. Kolmannen sukupolven antihistamiinit ovat tuoteparannuksia, jotka ovat joko vanhemman emoiainen metaboliitteja (desloratadiini, feksofenadiini, karbastiini ja norastemitsoli) tai raseemisen lähtöaineen vaikuttavaa isomeeria (levosetiritsiini). Hyötynä voi olla hieman muuttunut farmakodynaaminen vaikutus ja metaboliittien kohdalla selkeämpi kinetiikka, jolloin maksan metaboliaan vaikuttavien lääkeaineinteraktioiden riski vähenee.

Feksofenadiini

Feksofenadiini on terfenadiinin loppumetaboliitti, jolla ei ole ollut vaikutusta sydämen johtoratojen kaliumkanaviin. Feksofenadiinista voi siis odottaa väsyttämätöntä sydänturvallista antihistamiinia, jolla ei ole maksan metaboliin tason interaktioita.

Huolimatta maksan metaboliin puuttumisesta valmistaja ilmoittaa, että samanaikainen erytromysiini- ja ketokonatsolihoito lisää feksofenadiinin pitoisuuksia plasmassa 2–3 kertaisiksi. Rifampisiini ja diabeteslääke troglitatsoli pienentävät feksofenadiinin plasmapitoisuuksia (25). Selitys näille yllättäville yhteisvaikutuksilla on solukalvojen kuljetusjärjestelmän, P-glykoproteiinin (P-gp) vaikutus feksofenadiinin imeytymiseen ja eritykseen. P-gp vastaa monien vierasaineiden poistamisesta soluista ja aktiivisesta erityksestä sappeen, suoleen ja virtsaan. Rifampisiini ja troglitatsoli aktivoivat maha-

Kolmannen sukupolven antihistamiinit ovat levosetiritsiiniä lukuunottamatta toisen sukupolven molekyylien aktiivisia metaboliitteja. Myös toisen sukupolven antihistamiinit ovat usein perinteisten ensimmäisen sukupolven yhdisteiden johdoksia tai aktiivisia metaboliitteja (setiritsiini, akrivastiini).

<i>ENSIMMÄINEN SUKUPOLVI</i> <i>hydroksitsiini</i>	<i>TOINEN SUKUPOLVI</i> <i>setiritsiini</i> <i>loratadiini</i> <i>astemitsoli</i> <i>ebastiini</i>	<i>KOLMAS SUKUPOLVI</i> <i>levosetiritsiini</i> <i>desloratadiini</i> <i>norastemitsoli</i> <i>karebastiini</i>
<i>triprolidiini</i>	<i>akrivastiini</i> <i>terfenadiini</i> <i>mitsolastiini</i>	<i>feksofenadiini</i>

suolikanavan P-gp -kuljetusjärjestelmää, feksofenadiinin hyötöosuus pienenee ja aktiivinen erityis sappeen lisääntyy. Yllättävää on myös, että monet maksan CYP-järjestelmän salpaajat, kuten erytromysiini ja ketokonatsoli, ovat samalla P-gp:n salpaajia. P-gp:n salpauksesta seuraa feksofenadiinin hyötöosuuden lisääntyminen ja sappeen erittymisen väheneminen (26).

Feksofenadiinin vaikutusta QTc-aikaan on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla ja allergiapotilailla (27). Suositusannosta yli kymmenen kertaa suuremmat, 1400 mg:n vuorokausiannokset, eivät merkitsevästi vaikuttaneet QTc-aikaan neljä viikkoa kestäneessä seurannassa. Feksofenadiinin annoksilla 60 mg x 2 tai 120 mg x 1 ei ollut kuuden kuukauden pitkäaikaisseurannassa vaikutusta QTc-aikaan. Erytromysiinin tai ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut QTc-aikaan. Kontrolliduissa noin 6 000:lla potilaalla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmennyt kääntyvien kärkeen rytmihäiriötä. Selittämättömiltä vaikuttavat tapausselostukset, joissa feksofenadiinin käytön yhteydessä on ilmennyt QT-ajan pidentymistä (28,29,30).

Levosetiritsiini ja desloratadiini

Levosetiritsiini on raseemisen setiritsiinin vaikuttava stereoisomeeri. Etuna setiritsiiniin on mainittu suurempi affiniteetti H₁-reseptoreihin. Desloratadiini on loratadiinin aktiivinen metaboliitti, jolla on odotettavissa yksinkertaisemman kinetiikan johdosta vähemmän interaktioita kuin lähtöaineella. Kliinisissä tutkimuksissa desloratadiini on myös vähentänyt allergiapotilaiden nenän tukkoisuutta, mikä ei ole antihistamiinien tyyppiomaisuus. Desloratadiinista on tarkempi esittely s. 23.

Karebastiini ja norastemitsoli

Näiden lääkkeiden käyttöontulosta ei varmaa tietoa, joten ne käsitellään vain lyhyesti.

Ebastiinin metaboliitilla karebastiinilla ei ole havaittu sydänvaikutuksia ja sillä on loppumetaboliittina lähtöainettaan yksinkertaisempi kinetiikka. Astemitsolin metaboliitti norastemitsoli on lähtöainetta voimakkaampi väsyttämätön H₁-salpaaja, jolla ei ole havaittu sydänvaikutuksia (31). Norastemitsolilla ei ole lähtöaineensa ylipitkää puoliintumisaikaa eikä myöskään todennäköisesti maksan metabolian tason interaktioita.

Antihistamiinit ja astma

Herxheimer osoitti vuonna 1948 histamiinin keuhkoputkia supistavan vaikutuksen, mikä sopi hyvin yhteen Hawkinin ja Schildin vuonna 1952 tekemään havaintoon, että ihmisen allergeenialtistuksessa histamiinin vapautuminen ja keuhkoputkien supistuminen ovat samanaikaisia tapahtumia. Kuitenkin jo vuonna 1950 Feinberg oli osoittanut, että ainakaan sen aikaiset antihistamiinit eivät olleet hyödyksi astman hoidossa. Lancetin pääkirjoitus vuodelta 1955 otti jopa kannan, että antihistamiinit ovat haitallisia astman hoidossa johtuen niiden limaa kuivattavasta ja sitkistävästä vaikutuksesta. Tämän hetken parhaat antihistamiinit ovat erittäin H₁-reseptorispesifisiä eli niillä ei ole vanhojen antihistamiinien antikolinergisiä, limaa kuivattavia vaikutuksia. Vuonna 1988 American Academy of Allergy ilmoitti, että antihistamiinit ovat turvallisia astman hoidossa, jos niiden käytölle on aihetta, ja samaan päätyvät katsaukset, joissa on verrattu toisen polven antihistamiinien tehoa ja haittavaikutuksia (32).

Erityisesti lasten atopian kehittymistä astmaksi on voitu estää antihistamiinihoidolla, joissa on käytetty ketotifeeniä (33,34,35) ja setiritsiiniä (36). Alustavan raportin mukaan vuoden kestänyt loratadiinihoito vähensi merkittävästi atooppisten lasten hengenahdistusoireita (37).

Uudet väsyttämättömät ja spesifisemmät H₁-salpaajat mahdollistavat pitkän, potilaalle turvallisen ja subjektiivisesti vähähaittaisen hoidon. Tällaisia hoitokokeiluja tarvittaisiin antihistamiinien ehdotetun antiallergisen, allergiaproessin mahdollisesti muuttavan vaikutuksen testaamiseksi.

Kirjallisuus

1. Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, Panula P, Leurs R. Identification of rat H3 receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol* 2001 Jan;59(1):1-8
2. Liu C, Ma X, Jiang X, Wilson SJ, Hofstra CL, Blevitt J, Pyati J, Li X, Chai W, Carruthers N, Lovenberg TW. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H(4)) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001 Mar;59(3):420-6
3. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 2001 Mar;59(3):427-33.
4. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-imidazolyl-ethylamine. *J Physiol* 1911; 41: 318-244.
5. Cavero I, Mestre M, Guillon JM, Heuillet E, Roach AG. Preclinical in vitro cardiac electrophysiology: a method of predicting arrhythmogenic potential of antihistamines in humans? *Drug Saf* 1999;21 Suppl 1:19-31.
6. Vorperian VR, Zhou Z, Mohammad S, Hoon TJ, Studenik C, January CT. Torsade de pointes with an antihistamine metabolite: potassium channel blockade with desmethyldemazole. *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 15;28(6):1556-61.
7. Staffa JA, Jones JK, Gable CB, Verspeet JP, Amery WK. Risk of selected serious cardiac events among new users of antihistamines. *Clin Ther* 1995 Nov-Dec; 17(6):1062-77

8. de Abajo FJ, Rodriguez LA . Risk of ventricular arrhythmias associated with nonsedating antihistamine drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999 Mar;47(3):307-13
9. Hoppu K, Tikanoja T, Tapanainen P, Remes M, Saarenpaa-Heikkila O, Kouvalainen K. Accidental astemizole overdose in young children. *Lancet* 1991 Aug 31; 338 (8766): 538-40
10. Berlin J, King AC, Tutsch K, Findlay JW, Kohler P, Collier M, Clendeninn NJ, Wilding G. A phase II study of vinblastine in combination with acrivastine in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 1994;12(2):137-41
11. Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999 May;36(5):329-52
12. Hurst M, Spencer CM. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs* 2000 Apr;59(4):981-1006
13. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999 Jul;29 Suppl 3:200-5
14. Moss AJ, Morganroth J. Cardiac effects of ebastine and other antihistamines in humans. *Drug Saf* 1999;21 Suppl 1:69-80.
15. Radwanski E, Hilbert J, Symchowicz S, Zampaglione N. Loratadine: multiple-dose pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1987 Jul;27(7):530-3
16. Hilbert J, Moritzen V, Parks A, Radwanski E, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. The pharmacokinetics of loratadine in normal geriatric volunteers. *J Int Med Res* 1988 Jan-Feb;16(1):50-60
17. Matzke GR, Halstenson CE, Opsahl JA, Hilbert J, Perentesis G, Radwanski E, Zampaglione N. Pharmacokinetics of loratadine in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1990 Apr;30(4):364-71
18. Kosoglou T, Salfi M, Lim JM, Batra VK, Cayen MN, Affrime MB. Evaluation of the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of loratadine with concomitant administration of ketoconazole or cimetidine. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Dec;50(6): 581-9
19. Abernethy DR, Barbey JT, Franc J, Brown KS, Feirrer I, Ford N, Salazar DE. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Mar;69(3):96-103
20. Wood SG, John BA, Chasseaud LE, Yeh J, Chung M The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987 Dec;59(6 Pt 2):31-4
21. Lefebvre RA, Rosseel MT, Bernheim J. Single dose pharmacokinetics of cetirizine in young and elderly volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988;8(6):463-70
22. Horsmans Y, Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Single-dose pharmacokinetics of cetirizine in patients with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 1993 Oct;33(10):929-32
23. Desager JP, Dab I, Horsmans Y, Harvengt C. A pharmacokinetic evaluation of the second-generation H1-receptor antagonist cetirizine in very young children. *Clin Pharmacol Ther* 1993 Apr;53(4):431-5
24. Pariente-Khayat A, Rey E, Dubois MC, Vauzelle-Kervroedan F, Pons G, D'athis P, Murat II, Pinelli ME, Saint-Maurice C, Olive G, Pharmacokinetics of cetirizine in 2- to 6-year-old children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995 Jun;33(6):340-4
25. Loi CM, Young M, Randinitis E, Vassos A, Koup JR. Clinical pharmacokinetics of troglitazone. *Clin Pharmacokinet* 1999 Aug;37(2):91-104
26. Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos* 1999 Aug;27(8):866-71
27. Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999 May 15;83(10):1451-4
28. Giraud T. QT lengthening and arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999 Jun 12;353(9169):2072-3
29. Craig-McFeely PM, Freemantle SL, Pearce GL, Shakir SA. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Br J Gen Pract* 2000 Feb;50(451):148
30. Kashyap AS, Kashyap S. Prolonged QTc time and ventricular arrhythmia with fexofenadine. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 15;84(10):1278-9.
31. Bachmann KA. Norastemizole Separator. *Curr Opin Investig Drugs* 2000 Oct;1(2):219-26
32. Slater JW, Zechin AD, Haxby DG Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999 Jan;57(1):31-47
33. Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995 Jun;25(6):568-73.
34. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Tomioka H. A comparative study of the effects of ketotifen, disodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on bronchial mucosa and asthma symptoms in patients with atopic asthma. *Respir Med* 1998 Jul;92(7):942-50
35. Kabra SK, Pandey RM, Singh R, Seth V. Ketotifen for asthma in children aged 5 to 15 years: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 Jul;85(1):46-52
36. ETAC study group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998 Aug;9(3):116-24
37. Grimfeld A, Holgate ST, Adam D, Bonini S, Borres M, Canonica GW, Canseco Gonzalez C, Lobaton PM, Patel P, Szczeklik A, Danzig M, Harris A, Czarlewski W. Prventia, Phase I results: loratadine treatment reduces wheezing episodes in children at risk for recurrent upper respiratory infections (URI). *EAACI* 2000, abstract.

Lääkkeet ja hullun lehmän tauti

Hullun lehmän tauti (BSE) todettiin brittiläisissä naudoissa vuonna 1986. Epidemia oli huipussaan vuosina 1990–95, jolloin kymmeniä tuhansia eläimiä sairastui vuosittain.

Tämän jälkeen tautitapauksia on todettu lukuisissa Euroopan valtioissa (Irlanti, Portugali, Sveitsi ja Ranska) ja yksittäisinä useissa maissa. Saksa ja Espanja raportoivat ensimmäiset tapaukset marraskuussa 2000. Tähän päivään mennessä tautia ei ole tavattu Suomessa, Ruotsissa eikä Itävallassa. Taudin leviämistä on mahdollista seurata mm. internetin sivuilla (www.oie.int). Taudin levittäjänä pidetään rehuna käytettyä liha-luujauhoa, joka on sisältänyt sairaan eläimen hermokudosta.

Ihmisellä hullun lehmän tauti on liitetty vCJD-tautiin (*variant Creutzfeldt-Jacob Disease*), joka havaittiin Englannissa 1994. Viimeisimpien tietojen mukaan tautiin on sairastunut Englannissa alle sata ja Ranskassa sekä Irlannissa muutamia ihmisiä. Tautitapausten määrän kehittymistä on vaikea arvioida, matemaattisten mallien perusteella on mahdollista, että tapauksia olisi tulevaisuudessa jopa satoja.

Euroopan unionin tasolla hullun lehmän taudin seuraukset ja toimet sen torjuntaan ovat ensimmäisessä vaiheessa keskittyneet maatalouteen ja erityisesti elintarviketuotantoon. Taudin oletetulla siirtymisellä eläimestä ihmiseen ja mahdollisella ihmisestä toiseen siirtymisellä on myös ollut vaikutuksensa terveydenhuoltoon. Viimeaikaisessa keskustelussa on kiinnitetty erityistä huomiota verenluovuttajiin. Useissa maissa on asetettu verenluovuttajille rajoituk-

sia, joilla pyritään karsimaan luovuttajien joukosta Englannissa 1980–96 yli 6 kuukautta oleskelleet henkilöt. Verensiirron ei ole kuitenkaan todettu siirtäneen tautia ihmisestä toiseen. Kysymys on siis lähinnä varotoimesta. Toisena mahdollisena ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä on mainittu valkosolujen poistaminen verivalmisteista suodattamalla. Toimenpiteen kalleudesta huolimatta eräät maat ovat siirtyneet tai ovat siirtymässä käyttämään yksinomaan suodatettuja verivalmisteita. Suomessa kaikki trombosyyti-valmisteet ja noin 20 % punasolu-valmisteista ovat suodatettuja. Valkosolujen poistolla on muitakin kuin infektioturvallisuuteen liittyviä etuja.

Riskimateriaalit

EU:n ohjeissa tautiin liittyvien riskien torjunta lääkevalmisteissa perustuu kolmeen tekijään: eläinten alkuperään, käytettyihin kudoksiin ja valmistusprosessiin (niin teurastukseen kuin varsinaiseen raaka-ainevalmistukseenkin). Ensijaisia infektioitumisriskin minimoimisessa ovat eläinmateriaalin alkuperään, valintaan ja käsittelyyn liittyvät tekijät, sillä inaktivoimismenetelmät eivät ole täysin luotettavia infektioituneen raaka-aineen puhdistuksessa. Teurastus- ja lihankäsittelymenetelmät vaikuttavat luonnollisesti suuresti kaikkien nautaperäisten materiaalien

ja tuotteiden infektiivisyyteen. Nautaperäisen materiaaliin liittyvää tartuntariskiä voidaan osaltaan alentaa myös tuotantomenetelmien avulla.

Infektiivisyyteen liittyvien tutkimuksien perusteella nautan elimet on luokiteltu BSE-vaarallisuudeltaan neljään luokkaan. Yleisesti uskotaan taudin loppuvaiheessa olevan nautan aivojen ja selkäytimen sisältävän suurimmat määrät infektioita aiheuttavia prioneja. Kyseiset suuririskiset materiaalit onkin luokiteltu ensimmäiseen riskiluokkaan kuuluviksi. Toiseen luokkaan kuuluvat elimet, joilla on kohtalainen tartuttavuusriski. Tällaisia ovat mm. tietyt suoliston osat, imusolmukkeet, perna, aivolisäke, käpylisäke ja lisämunuainen. Suomessa ei ole kaupan lääkkeitä eikä niihin luettavia rohdosvalmisteita, joissa olisi käytetty ensimmäiseen tai toiseen luokkaan kuuluvia nautaperäisiä materiaaleja.

Kolmanteen luokkaan kuuluvilla elimillä on vähäinen tartuttavuusriski. Näitä ovat mm. keuhkot, maksa, haima, kateenkorva ja luuydin. Luokusten muiden nautan osien infektiivisyyteen liittyvää riskiä ei ole tutkimuksissa kyetty osoittamaan. Nämä nykykäytön mukaan turvallisina pidetyt elimet, kuten sydän, munuainen, maitorauhanen, kilpirauhanen sekä seerumi, maito, karvat, rusto, sidekudos ja iho/nahka ovat sijoitettu neljänteen luokkaan kuuluviksi.

Märehtijäperäiset materiaalit lääkkeissä

Lääkevalvonnassa hullun lehmän taudin aiheuttamaan vaaraan on suhtauduttu vakavasti ensimmäisistä tautiin liittyvistä havainnoista asti. Vuonna 1992 saatettiin EU:ssa voimaan kaikkia lääkkeitä ja eläinperäisiä materiaaleja koskevat ohjeet, joita noudattaen valmistettuja lääkkeitä voidaan pitää käyttäjälleen turvallisina. Ohjeet koskevat kaikkia lääkkeitä, joissa on käytetty nautaperäistä vaikuttavaa ja/tai apuainetta tai, joiden valmistusprosessiin liittyy suorasti tai epäsuorasti nautaperäisen materiaalin käyttö. Kyseisiä ohjeita päivitetään ja tarkennetaan säännöllisesti uusien tautiin liittyvien tietojen perusteella. Ohjeita on viimeksi uudistettu kulu- van vuoden alussa.

Lääkevalmistuksissa tai niiden valmistuksessa käytetään naudasta tai lampaasta peräisin olevia lääkeaineita, apuaineita tai materiaaleja. On arvioitu, että 80 % lääkevalmistuksista sisältäisi edellä mainittuja eläinperäisiä aineita. Ensimmäiseen ja toiseen riskiluokkaan kuuluvista elimistä peräisin olevia aineita ei ole käytetty Suomessa kaupan olevissa lääkevalmistuksissa. Kolmanteen riskiluokkaan kuuluvia materiaaleja voidaan käyttää eräiden lääkkeiden valmistuksessa (mm. aprotiniini, insuliini ja pankreatiini). Eräissä kudossiimoissa ja antifibrinolyttisissä lääkevalmistuksissa käytettävä aprotiniini on nautaperäistä. Valtaosa maassamme käytettävästä insuliinista on ihmisinsuliinin kaltaista rekombinatorista insuliinia. Pienelle osalle potilaista eläinperäinen insuliini on kuitenkin hoitotasapainon kannalta ainoa käytettävissä oleva insuliinivalmiste.

Nykyaikaisessa lääkevalmistuksessa käytetään useita tuhansia erilaisia apuaineita ja niiden erilaisia seoksia. Apuaineet eroavat toisistaan kemialliselta rakenteeltaan, ominaisuuksiltaan ja käyttötarkoitukseltaan. Lääkkeissä käytettyjen apuaineiden lähtömateriaaleina käytetyt eläinperäiset raaka-aineet kuuluvat tarttuvuusriskin osalta neljännen riskiluokkaan.

Nautaperäiset materiaalit ovat olleet suosittuja eläinperäisten materiaalien valmistuksessa, sillä nauta

on iso eläin, ja eläinmateriaalia on hyvin saatavilla. Lääketeollisuuden käytössä onkin useita nautaperäisiä aineita, joita käytetään niin lääkevalmistuksissa kuin niiden valmistuksessa. Esimerkkeinä näistä voidaan mainita mm. liivate (gelatiini), eräät aminohapot, glyseroli ja sen esterit, polysorbaatit, entsyymit ja verestä peräisin olevat aineet. Lehmänmaito on hyvä lähde aminohapoille ja tietyille sokereille (laktoosi, galaktoosi). Nautaperäinen tali on lähtömateriaalina mm. glyserolille ja erilaisille rasvahapoille ja niiden johdoksille.

Nautaperäisistä apuaineista on eniten julkisessa keskustelussa esillä ollut liivate, jota käytetään liivatekapseleissa kuoren materiaalina ja tableteissa sideaineena. Liivate mahdollistaa lääkeaineen pakkaamisen potilaalle käyttökelpoiseen kiinteään lääkemuotoon. Liivate, jota käytetään myös lukuisissa elintarvikkeissa, voidaan valmistaa sekä naudasta sian luista tai vuodasta (nahasta). Tartuntariskin osalta ongelman muodostaa naudasta valmistettu liivate, jonka valmistuksessa tulee varmistaa riskimateriaalien eristäminen teurastus- ja valmistusprosessin aikana. Lääkevalmistuksen kannalta sikaperäinen liivate on kuitenkin ominaisuuksiltaan paremmin lääkkeisiin soveltuva. Tablettien valmistuksessa käytetään myös yleisesti apuaineena magnesiumstearaattia, jonka stearaattiosa voi olla peräisin myös nautamateriaalista. Viimeaikaiset tapahtumat ovat kuitenkin lisänneet kasviperäisen magnesiumstearaatin käyttöä eläinperäisen rinnalla ja myös korvaavana.

Nautaperäisten aineiden käyttö ravintoalustoissa ja -materiaaleissa

Nautaperäisiä materiaaleja käytetään yleisesti myös erilaisten ravintoalustojen valmistuksessa. Rokotteet ovat esimerkki lääkevalmistusryhmästä, jossa nautaperäisten materiaalien käytöllä lääkkeen valmistuksessa on pitkä historia. Rokotteiden teho perustuu tapettuihin tai heikennettyihin taudinaiheuttajabakteereihin tai viruksiin tai niiden solukomponentteihin. Näiden vaikutuksena syntyy immuunireaktio, joka jatkossa suojaa elimistöä itse sairaudelta. Ensimmäisten kaupallis-

ten rokotteiden valmistuksessa bakteriologit pyrkivät rokotetuotannossa simuloimaan infektoituneen potilaan olosuhteita rakentamalla ravintoalustan erilaisista sokereista, suoloista ja monimutkaisista lihauutteista. Bakteerien ja virusten kasvataminen onnistui näissä olosuhteissa, sillä käytetyt uutteen sisältävät rokotetuotannon kannalta tarpeelliset kasvutekijät. Nykyään synteettiset kasvualustat ovat pääosin korvanneet nämä ravintoalustat, mutta yhä useat merkittävät tuottajamikrobit tarvitsevat kasvuunsa eläinperäisiä ravinteita (seerumia ja verta). Ravintoalustojen sisältämien materiaalien tartuntariskin arviointi tapahtuu samojen periaatteiden mukaan kuin lääkevalmistusten sisältämien lääke- ja apuaineiden arviointi.

Riskinarviointi

On olemassa vahva epäily hullun lehmän taudin ihmismuunnoksen siirtymisestä ihmiseen tautia sairastavasta naudasta valmistetun ravinnon mukana. Sen sijaan pitävää näyttöä ei ole siitä, että hullun lehmän tauti voisi siirtyä esim. verensiirron välityksellä. Riskiä saada tauti ravinnon tai verensiirron myötä Suomen oloissa pidetäänkin yleisesti lähinnä teoreettisena. Näiden teoreettisten tartuntareittien jälkeen on esitetty lukuisia muita mahdollisia tartuntareittejä kuten esim. kosmetiikka ja lääkkeet. Taudin siirtymisestä näiden valmisteiden välityksellä ei ole minkäänlaista näyttöä. Kaikki toimenpiteet tähtäävät lääketurvallisuuden maksimointiin.

Pohdittaessa keinoja pienentämään ihmisen riskiä tulisi keskustelussa ottaa aina huomioon toimenpiteen hyödyt ja haitat. Lääkkeiden osalta niiden hyödyt sairauksien ennaltaehkäisyssä, hoidossa ja diagnostiikassa ovat kaikkien nähtävissä. Nykytietämyksen mukaan lääkkeisiin liittyvän tartuntavaaran teoreettinen mahdollisuus on niin pieni, ettei Suomessa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden turvallisuutta ole syytä epäillä.

Kapesitabiini

Xeloda 150 mg ja 500 mg kalvopäällysteinen tabletti,
Roche Registration Limited, Yhdistynyt kuningaskunta

Kapesitabiini on suun kautta annostettava sytostaatti, joka on tarkoitettu käytettäväksi yksinään etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoidossa. Ensivaiheen hoidolla tarkoitetaan tilannetta, jossa potilas ei ole saanut aiempaa sytostaattilääkitystä. *Ainoastaan anti-neoplastisten lääkeaineiden käyttöön perehtyneiden lääkärrien tulisi määrätä kapesitabiinia.* Suositettu annos on 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 vuorokauden tauko. Annosta pienennetään tarvittaessa haittavaikutusten esiintymisen ja vaikeusasteen mukaan. Kapesitabiini on vasta-aiheinen mm. vaikeassa maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa, potilaille, jotka ovat saaneet fluoropyrimidiineistä vaikean ja odottamattoman reaktion sekä vaikean leukopenian, trombosytopenian tai neutropenian yhteydessä.

Farmakologia

Kapesitabiini on 5-fluorourasiilin (5-FU) aihiolääke. Sillä ei ole antiproliferatiivista vaikutusta. Katalyyttinen muuttuminen aktiiviseksi 5-FU:ksi on monivaiheista. Asteittainen muuttuminen johtaa aktivaatioon osallistuvien entsyymien kudostensauman vuoksi suurempiin 5-FU-pitoisuuksiin kasvaimessa kuin terveessä kudoksessa. Kapesitabiini ja sen metaboliitit poistuvat suurim-

maksi osaksi virtsaan, ainoastaan 3 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana.

Yhteisvaikutuksia on todettu mm. kumariiniantikoagulanttien ja fenytoiinin kanssa. Samanaikaista käyttöä allopurinolin kanssa ei suositella ja sorivudiinin sekä sen analogien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Teho

Kapesitabiinin tehoa etäpesäkkeisen kolorektaalikarsinooman hoidossa yksinään on selvitetty kahdessa satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa sytostaattihoitoa. Vertailuhoitona oli laskimonsisäisenä injektiona annetun 5-FU:n ja leukovoriinin yhdistelmä (nk. Mayo-hoito). Yhteensä 603 potilasta sai kapesitabiinia ja 604 potilasta Mayo-hoitoa. Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen (vähintään osittainen tuumorivaste) sai 25,7 % kapesitabiiniryhmässä ja 16,7 % Mayo-hoitoryhmässä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli kapesitabiiniryhmässä 140 päivää ja Mayo-hoitoryhmässä 144 päivää. Eloönjäämisen mediaani oli vastavasti 392 ja 391 päivää.

Toistaiseksi ei ole käytettävissä tietoja kapesitabiinin ja toisen sytostaatin yhdistelmien tehosta ver-

rattuna käytössä oleviin ensivaiheen sytostaattikombinaatioihin tai muihin 5-FU-hoitoihin (esim. De Gramont).

Turvallisuus

Haittavaikutusprofiili muistuttaa jatkuvana infuusiona annettua 5-fluorourasiilia.

Erittäin yleisiä (> 10 %) haittavaikutuksia ovat mm. ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, stomatiitti, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) ja dermatiitti. Ripulia ja erytrodysestesiaa esiintyy jopa n. 50 %:lla potilaista. Dehydraatiota on varottava ja se on hoidettava tehokkaasti. Seerumin bilirubiinipitoisuuden nousu on tavallista (23 %:lla), mutta samanaikaiset muutokset maksaentsyymeissä ovat harvinaisia. Maksan vajaatoimintaa tai kolestaattista hepatiittia on ilmoitettu erittäin harvinaisena (< 0,01 %) haittana. Yleisiä (1–10 %) haittavaikutuksia ovat mm. ummetus, hius-tenlähtö, kutina, heikkous ja voimattomuus, päänsärky, parestesia, huimaus, alaraajojen turvotus, hemoglobiinin lasku, neutropenia, kuivuminen ja heikentynyt ruokahalu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä sydänsairaus tai munuaisten vajaatoiminta.

Kapesitabiini on etäpesäkkeisen kolorektaalikarsinooman hoitoon tarkoitettu 5-fluorourasiilin aihiolääke. Lääkkeen etu käytettävissä oleviin ensivaiheen lääkkeisiin verrattuna on annostus suun kautta. Teho on samankaltainen kuin 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin yhdistelmällä (Mayo-hoito). Verrattuna Mayo-hoitoon on hematologisia haittoja todettu harvemmin, mutta vastaavasti palmoplantaarinen erytrodysestesia on erittäin yleinen haittavaikutus.

Rasburikaasi

Fasturtec 1,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin infuusiokonsentraattia varten, Sanofi-Synthelabo, Ranska

Rasburikaasi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiivasoluissa tuotettu uraattioksidasientsyymi. Hyväksytty käyttöaihe on akuutin hyperurikemian hoito ja profylaksia akuutin munuaisvaurion ehkäisemiseksi pahanlaatuisissa veritaudeissa, joihin liittyy suuri tuumorikuormitus ja nopean kasvainkudoksen hajoamisen tai kutistumisen vaara solunsalpaajahoidon aloituksen yhteydessä. *Fasturtec tulee antaa pahanlaatuisen veritautien solunsalpaajahoidoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.* Suositeltu annos on 0,20 mg/kg/vrk ja hoito voi kestää 5–7 vuorokautta. Toistettuja hoitojaksoja ei toistaiseksi suositella.

Farmakologia

Rasburikaasi on urikolyttinen entsyymi, joka hapettaa virtsahappoa helposti munuaisten kautta erittyväksi allantoiiniksi. Solunsalpaajahoidon yhteydessä voi kehittyä akuutti tubulusnefroosi lääkehoidon toksisten vaikutusten (esim. sisplatiini, metotreksaatti ja ifosfamidi) tai tuumorilyysioireyhtymän vuoksi. Malignien solujen nopea ja runsas hajoaminen solunsalpaajahoidon aikana johtaa hyperurikemiaan, jonka vaarana on äkillinen munuaistoiminnan heikkeneminen uraatin saostues-

sa munuaistubuluksiin. Tuumorilyysioireyhtymää on pyritty estämään nesteytyksellä, alkalisaatiolla ja allopurinolilla. Rasburikaasilla ei ole vaikutusta tuumorilyysioireyhtymään liittyvään hyperfosfatemiaan, hyperkalemiaan ja hypokalsemiaan.

Uraatin entsyymaattinen oksidatio johtaa vetyperoksidin muodostumiseen. Tästä aiheutuu hemolyysin vaara potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin defekti tai periytyvä anemia.

Rasburikaasi-infuusiolla saavutetaan vakaa tila 2–3 vuorokaudessa ja puoliintumisaika on n. 19 tuntia.

Teho

Rasburikaasin tehoa on verrattu allopurinoliin faasin III satunnaistetussa tutkimuksessa. Rasburikaasin vaikutus alkoi merkitsevästi nopeammin kuin allopurinolin ja muutos plasman uraattipitoisuudessa alkutilaan verrattuna oli neljän tunnin kuluttua infuusiosta merkitsevästi suurempi rasburikaasiryhmässä (-86 %) kuin allopurinoliryhmässä (-12 %). Hyperurikemiapotilailla todettiin seerumin uraattipitoisuuden paluu normaaliksi n. neljän tunnin kuluttua rasburikaasin ja n. 24 tunnin kuluttua allopurinolin jälkeen. Tehoa ei ole tutkittu myeloproliferatiiv-

visissa sairauksissa. Tietoja rasburikaasin ja allopurinolin jaksottaisesta käytöstä ei ole käytettävissä.

Nopea uraattipitoisuuden lasku on etu munuaisten toiminnan kannalta ja mahdollistaa myös tehokkaamman fosfaatin erityksen tuumorilyysin yhteydessä.

Turvallisuus

Rasburikaasi voi vieraana valkuaisaineena aiheuttaa yliherkkyysoireyhtymiä. Varovaisuutta on noudatettava atooppisilla potilailla. Vasta-aineiden kehittymistä on todettu. Toistaiseksi ei ole riittävästi kokemusta valmisteen toistuvasta käytöstä.

Yleisiä (> 1 %) haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, oksentelu ja pahoinvointi sekä ihottuma. Allergisia reaktioita esiintyi 0,6 %:lla 347 potilaasta. Hemolyyttinen anemia todettiin 0,9 %:lla tutkituista henkilöistä, näistä yhdellä oli G6PD:n puutos.

Lisätietoja valmisteen (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenveto) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

Rasburikaasi on tarkoitettu akuutin hyperurikemian hoitoon ja estoon akuutin munuaisvaurion ehkäisemiseksi pahanlaatuisissa veritaudeissa, joihin liittyy suuri tuumorikuormitus ja nopean kasvainkudoksen hajoamisen tai kutistumisen vaara solunsalpaajahoidon aloituksen yhteydessä. Vaikutus on merkittävästi nopeampi kuin allopurinolla. Yliherkkyysoireyhtymiä ja hemolyyttista anemiaa on esiintynyt hoidon yhteydessä.

Desloratadiini

Aerius 5 mg kalvopäällysteinen tabletti, SP Europe, Belgium

Desloratadiini on tarkoitettu kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden lievittämiseen. Annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille on yksi tabletti (5 mg) kerran vuorokaudessa. Vasta-aiheita ovat yliherkkyys desloratadiinille, loratadiinille tai valmisteiden apuaineille. Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa.

Farmakologia

Desloratadiini on loratadiinin aktiivinen metaboliitti. Vaikutus perustuu perifeeristen histamiini H₁-reseptorien salpaamiseen. Desloratadiini siirtyy keskushermostoon vain vähäisessä määrin. Suositeltu hoitoannos ei aiheuta uneliaisuutta lumetta useammin eikä vaikuta psykomotoriseen suoriutumiseen. Yhteisvaikutusta alkoholin kanssa ei ole todettu. Erona loratadiiniin on vähäisempi vaihtelu farmakokinetiikassa sekä vähäisempi yhteisvaikutusten mahdollisuus. Toisin kuin desloratadiinilla, loratadiinilla on merkittävä ensikierron metabolia ja jälkimmäisen metaboliaan osallistuvat ainakin sytokromi P450 CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymit. Voimakkaat CYP3A4 estäjät (esim. ketokonatsooli) eivät vaikuta desloratadiinin far-

makokinetiikkaan. Desloratadiinin puoliintumisaika on pitkä, n. 27 tuntia. Noin 4 %:lla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista henkilöistä desloratadiinin pitoisuudet olivat selvästi korkeammat ja puoliintumisaika n. 89 tuntia, mutta vaikutusta lääkkeen siedettävyyteen ei todettu. Desloratadiinin metaboliasta vastaavaa entsyymiä ei ole toistaiseksi tunnistettu eikä yhteisvaikutusten mahdollisuutta voi siten täysin poissulkea.

Teho

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa desloratadiinin todettiin estävän suositellulla vuorokausiannoksella tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi kausiluonteisen allergisen nuhan oireita, kuten aivastelua, nenän vuotamista ja kutinaa sekä silmien kutinaa, vuotamista ja punoitusta vähintään 24 tunnin ajan. Hoidolla oli suotuisaa vaikutusta myös allergisen nuhan oireista aiheutuvaan päivittäisten toimien häiriintymiseen elämänlaatukselyn perusteella.

Desloratadiinin tehosta verrattuna muihin antihistamiineihin (mukaan lukien loratadiini) ei ole esitetty kontrolloituja tutkimuksia.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi useammin kuin lumehoidon aikana olivat päänsärky (> 1 %), suun kuivuminen ja väsymys (0,1–1 %).

Haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole todettu. Varovaisuutta on noudatettava vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Suuri desloratadiiniannos (45 mg/vrk 10 vuorokauden ajan) ei pidentänyt kliinisessä tutkimuksessa EKG:n korjattua QT-aikaa (QTc).

Desloratadiini on tuotu kauppaan Suomessa nimellä Aerius.

Lisätietoja valmisteista tuotenimillä Aerius, Alex, Azomyr, Neoclarityn ja Opulis (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenveto) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

Desloratadiini on antihistamiini loratadiinin aktiivinen metaboliitti, joka on tarkoitettu kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden lievittämiseen. Desloratadiinin etu loratadiiniin verrattuna on lähinnä farmakokineettinen. Lääkeaine-yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäisempi kuin loratadiinilla.

Loratadiini allergisten oireiden itsehoitoon

Lääkelaitos poisti 22.12.1999 Clarityn-tablettien ja Clarityn-S kylmäkuivattujen tablettien reseptiehdon. Nämä valmisteet sisältävät vaikuttavana aineena 10 mg loratadiinia. Valmisteita saa myydä apteekista 10 tabletin pakkauksissa ilman lääkemääräystä käytettäväksi kausiluonteisen allergisen nuhan ja allergisten silmä- ja iho-oireiden tilapäiseen hoitoon sekä hyttysen piston aiheuttamien voimakkaiden ihoreaktioiden hoitoon.

Loratadiini on tarkoitettu itsehoidossa vain aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten lääkitykseen. Oikea annos on yksi tabletti päivässä. Clarityn-tabletti niellään purematta veden kera ja Clarityn-S kylmäkuivatun tabletin voi niellä ilman vettä, koska tabletti liukenee nopeasti suussa.

Suomessa on jo ennestään saatavissa ilman lääkemääräystä apteekista kahta toisen polven antihistamiinivalmistetta. Semprex (12 kapselin pakkaus) sisältää akrivastiinia, Zyrtec (7 tablettia) setiritsiiniä. Nämä antihistamiinit ovat melko lyhytvaikutteisia; eliminaation puoliintumisaikat ovat vastaavasti noin 2 ja

7–10 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika on loratadiinin osalta noin 8 tuntia ja loratadiinin aktiivisen metaboliitin osalta peräti 28 tuntia. Siksi loratadiinin kerta-annoksen ottamisen jälkeen saadaan varsin pitkään kestävä antihistamiinivaikutus, mikä on joillekin potilaille etu.

Reseptiehdon poisto laajentaa allergian oireiden itsehoitoon saatavissa olevien lääkkeiden valikoimaa. Allergian oireiden kestäessä pitkään on käynti lääkärissä tarpeen. Pitkäaikaiseen hoitoon on lääkärin määräyksellä saatavissa lukuisia antihistamiini-, kromoni- ja glukokortikoidivalmisteita.

Reseptilääkkeenä loratadiini on ollut kliinisessä käytössä jo vuodesta 1988 alkaen. Loratadiinivalmisteita on vapautettu itsehoitoon ennen Suomea jo muualla Euroopassa. Meillä haluttiin ensin saada perusteellinen selvitys siitä, että loratadiini on turvallinen myös sydämen impulssinjohtumisen kannalta. Muutamat antihistamiinit ovat aiheuttaneet vakavia rytmihäiriöitä erityistilanteissa, esimerkiksi kun lääkettä käytetään maksan toiminta on ollut heikentynyttä.

Euroopan lääkearvointiviraston EMEA:n lääketurvatyöryhmä kävi vuonna 1999 läpi kaikki saatavilla olleet 113 tutkimusta loratadiinista. Turvallisuusongelmia ei ilmennyt. Lisäksi todettiin, että loratadiini ei väsytä eikä voimista alkoholin vaikutuksia.

Kuitenkin on muistettava, että maksan CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymit metaboloivat loratadiinia. Loratadiinia ei ole viisasta käyttää yhtä aikaa kyseisten isoentsyymien toimintaa heikentävien lääkeaineiden kanssa, koska tuolloin plasman loratadiinipitoisuus suurenee. Tämä voi tuoda yliannostuksen ja haittojen vaaran, vaikka suuretkin pitoisuudet loratadiinia siedetään hyvin. Mainittuja isoentsyymejä estävät mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini ja simetidiini.

Clarityn 10 mg 10 tabletin itsehoitopakkaus on tullut apteekkeihin maaliskuussa, Clarityn-S:n 10 tabletin itsehoitopakkaus tulee myöhemmin.

Havaintoja haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2000

Vuonna 2000 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin tehtiin 713 ilmoitusta epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta, joista vakavia haittavaikutuksia oli 377 (53 %). Haittavaikutusilmoitusten kokonaismäärä on jonkin verran pienempi kuin edellisenä vuotena, mutta vakavien haittavaikutusten osuus on hieman lisääntynyt. Ilmoitukset jakautuvat melko tasaisesti eri lääkkeille; vain kahdestatoista lääkeaineesta tuli kymmenen ilmoitusta tai enemmän. Taulukko ei ole luettelo haitallisimmista lääkkeistä, eikä sitä voi käyttää lääkeaineiden turvallisuuden vertailuun. Koska erityisesti uusista lääkkeistä toivotaan ilmoitettavan kaikki haittavaikutukset, niistä saadaan ilmoituksia enemmän kuin monesta vanhasta tutusta lääkkeestä. Toisaalta listalla on myös sellaisia vanhoja lääkkeitä, jotka aiheuttavat usein vakavia haittavaikutuksia tai joihin liittyvät turvallisuuskysymykset ovat olleet usein esillä.

Luettelon kärjessä on toisen polven psykoosilääke klotsapiini, josta tehdyistä ilmoituksista valtaosa (65 %) koskee granulositytopeniaa tai agranulositytoosia. Tämä reaktio on jo ennestään tunnettu; verenkuva-muutos ilmenee noin 1 %:lla klotsapiinihoitoa saavista. Haitan yleisyyden ja vakavuuden vuoksi valkosolujen määrä ja erittelylaskenta on tehtävä ennen klotsapiinihoidon aloittamista. Lääkityksen aikana leukosyytit on kontrolloitava viikoittain 18 viikon ajan ja tämän jälkeen vähintään kerran kuukaudessa. Klotsapiinia saa määrätä enintään sen määrän, joka tarvitaan kahden leukosyyttikontrollin välillä. Potilasta on muistutettava siitä, että hänen on viipymättä otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä ilmenee mitä tahansa infektio-oireita, kuumetta tai kurkkukipua.

Bakteerilääkkeistä eniten haittavaikutusilmoituksia tuli fluorkinolonien ryhmään kuuluvasta levofloksasiinista. Ilmoituksista 14 koski akillesjänteen tulehdusta tai repeämää. Fluorkinolonien aiheuttamista tendiniiteistä kirjoitettiin TABU:ssa ensimmäisen kerran vuon-

Lääkeaineet, joista saatiin eniten ilmoituksia vuonna 2000

Lääkeaine	Ilmoitusten lukumäärä
<i>klotsapiini</i>	31
<i>levofloksasiini</i>	25
<i>nimesulidi</i>	25
<i>nitrofurantoiini</i>	21
<i>terbinafiini</i>	15
<i>jopromidi</i>	15
<i>valproaatti</i>	14
<i>atorvastatiini</i>	13
<i>sulfasalatsiini</i>	10
<i>fluvastatiini</i>	10
<i>rofekoksibi</i>	10
<i>vigabatriini</i>	10

na 1996 (1). Tämän jälkeen Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on tullut yhteensä 42 ilmoitusta eri fluorkinolonijohdosten aiheuttamista akillesjännehaitoista, joista jänneruptuuroita on yli kolmasosa. Fluorkinolonien käyttö on lisääntynyt noin 75 % vuodesta 1996 lähtien, erityisesti levofloksasiinin kulu- tus kahtena viime vuonna. Levofloksasiini tuli Suomessa markkinoilla vuonna 1998.

Virtsatieinfektioiden hoidossa käytettävästä nitrofurantoiinista ilmoitetaan vuodesta toiseen varsin runsaasti haittavaikutuksia. Vuonna 2000 nitrofurantoiinista tehtiin 21 ilmoitusta, joista kaksi kolmasosaa oli keuhkoreaktioita, tavallisimmin keuhkoinfiltraatti tai -fibroosi. Kolmessa tapauksessa reaktio johti kuolemaan. Nämä potilaat olivat iältään 71–92-vuotiaita ja olivat käyttäneet

nitrofurantoiinia kroonisen virtsatieinfektion estolääkkeenä. Vakavien keuhkoreaktioiden mahdollisuuden vuoksi nitrofurantoiinia käyttävien potilaiden kaikkiin keuhko-oireisiin, kuten yskään ja hengenahdistukseen, on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Sienilääkkeistä eniten haittavaikutuksia ilmoitettiin oraalisien terbinafiinin käytön yhteydessä. Suurin osa haittavaikutusilmoituksista oli erilaisia kutisevia ihoreaktioita. Myös makuaistin häiriöitä raportoit- tiin terbinafiinihoidon aikana.

Tulehduskipulääkkeistä eniten haittavaikutuksia raportoitettiin nimesulidista. Ilmoituksista yli puolessa kyse oli maksareaktioista, joko maksaentsyymien noususta (5 kpl) tai hepatiitista (8 kpl). Nimesulidin käyttö on lisääntynyt runsaasti, koska sen esitetään olevan melko selektiivinen COX-2:n salpaaja ja aiheuttavan vanhempia tulehduskipulääkkeitä vähemmän maha-suolikanavan haavaumia. Maksareaktioiden vuoksi nimesulidin tuoteinformaatiota päivitettiin viime vuonna. Valmis- teytteenvedossa varoitetaan, että potilaita, joilla ilmenee maksan toimintakokeissa epänormaaleja arvoja ja/tai joilla esiintyy maksavaurio- on viittaavia oireita nimesulidi- hoidon aikana, on seurattava huolellisesti ja lääkitys on lopetettava. Näitä potilaita ei tule uudelleen altistaa nimesulidille. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvistä maksareaktioista on äskettäin kirjoitettu lyhyt katsaus TABU:ssa (2).

Uusien COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden, koksibien, käytön yhteydessä raportoit- tiin vuonna 2000 yhteensä 16 epäiltyä haittavaikutusta, joista 10 liittyi rofekoksibiin ja 6 selekoksibiin käyttöön. Sele- koksibihoidosta tehdyt ilmoitukset olivat tavallisimmin erilaisia allergi-

sia reaktioita ja ihottumia. Rofekoksibin osalta raportoitiin yksittäistapauksia turvotuksesta, verivirtsaisuudesta, kutinasta sekä pahoinvoinnista ja oksentelusta. Yhdelle potilaalle ilmaantui rofekoksibihoidon aikana mahahaava; potilaalla oli samanaikaisesti käytössä pieniannoksinen ASA. Lisäksi ilmoitettiin kaksi rofekoksibi-varfariini-interaktioepäilyä. Toisessa tapauksessa varfariinin veren hyttymistä estävä vaikutus oli voimistunut ja toisessa heikentynyt. Jo aikaisemmin on ollut tiedossa, että rofekoksibi saattaa pidentää tromboplastiiniaikaa (INR) varfariinia saavilla potilailla. Tämän vuoksi oraalistien antikoagulanttien hoitoa vastetta tulisi seurata tarkasti erityisesti rofekoksibihoidon alussa tai annosta muutettaessa. Mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi veren hyttymisaktiivisuutta tulee seurata tarkoin myös selekoksibia ja varfariinia samanaikaisesti käyttävillä potilailla. Rofekoksibi tuli Suomessa markkinoille vuoden 1999 lopulla ja selekoksibi puoli vuotta myöhemmin.

Kolesterolisyntheseä estävistä statiineista eniten ilmoituksia haittavaikutusrekisteriin on tullut atorvastatiinista ja fluvastatiinista. Kummankin kohdalla tyypillisiä ilmoitettuja haittoja olivat lihaskivut, kreatiniinifosfokinaasin nousu ja maksaentsyymien nousu. Statiinien kulutus on lisääntynyt Suomessa runsaasti 90-luvun puolivälin jälkeen. Sekä atorvastatiini että fluvastatiini ovat kolmen käytetyimmän statiinin joukossa.

Jopromidi on matalaosmolaalinen jodipitoinen varjoaine, jota käytetään angiografioihin, urografioihin ja varjoainetehosteisiin tietokonetomografiakuvauksiin. Lääkkeestä tehtiin Lääkelaitokselle vuonna 2000

yhteensä 15 haittavaikutusilmoitusta, joista valtaosa oli allergisia reaktioita (urtikaria, anafylaksia). Valmisteyhteenvedossa suositellaan noudatettavan erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat yliherkkiä jodipitoisille varjoaineille. Myös allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita herkemmin yliherkkyyssreaktioita. Niiden esiintymistä voidaan yrittää ehkäistä antamalla potilaille esimerkiksi antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja ennen tutkimusta.

Epilepsialääkkeistä eniten ilmoituksia tuli valproaatista. Kahdessa tapauksessa ilmoitettiin epilepsia-kohtausten lisääntyneen, kun valproaatin kanssa käytettiin samanaikaisesti meropenemejä. Meropenemi on vakavien infektioiden hoidossa käytettävä antibiootti, joka saattaa alentaa vapaan valproaatin pitoisuutta seerumissa. Neljässä haittavaikutusilmoituksessa kyse oli lapsen valproaattisyndroomasta, kun äiti oli käyttänyt valproaattia raskauden aikana. Valproaatin katsotaan lisäävän jossakin määrin sikiöepämuodostumien mahdollisuutta ja aiheuttavan mm. hermostoputken sulkeutumishäiriöitä. Toisaalta myös epilepsia sinänsä lisää epämuodostumia, ja hoitamattomaan epilepsiaan voi liittyä kohtauksia, mikä on riski sekä äidille että sikiölle. Koska jotkut epilepsialääkkeet voivat vähentää foolihapon pitoisuutta seerumissa tai altistaa neuraaliputken defekteille, voidaan hermostoputken sulkeutumishäiriön vaaraa yrittää vähentää antamalla foolihappoa tabletteina jo raskauden suunnitteluvaiheessa ja ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (3).

Vigabatriinin haittavaikutuksista tehtiin viime vuoden aikana kymme-

nen ilmoitusta, jotka kaikki koskivat näköhäiriöitä. Vigabatriinin tiedetään aiheuttavan pysyvää näkökentän kaventumista vähintään kolmasosalla potilaita (4). Näkökenttäpuutosten vuoksi lääkkeen käyttöä on rajoitettu, ja nykyisin vigabatriinia saa käyttää epilepsian yhdistelmähoidossa ainoastaan niissä tapauksissa, joissa kaikki muut tarkoituksenmukaiset lääkeyhdistelmät ovat osoittautuneet teholtaan riittämättömiksi tai huonosti siedetyiksi. Lisäksi vigabatriinia käytetään lapsilla monoterapiana infantiilispasmiinien hoitoon. Ennen hoitoa tulee kartoittaa näkökenttä, ja hoidon aikana näkökenttäseuranta toistetaan kuuden kuukauden välein. Alle 9-vuotiaille lapsille näkökenttätutkimus on vain harvoin mahdollista suorittaa. Kaikilla lapsilla tulee kuitenkin näön käyttö arvioida ja tarvittaessa lapset tulee ohjata silmälääkärin tutkimukseen.

Tulehdusellisten suolistosairauksien ja nivelreuman hoidossa käytetävästä sulfasalatsiinista ilmoitettiin kymmenen haittavaikutusta. Haitat ovat sulfasalatsiinille tyypillisiä: kuudessa tapauksessa kyse oli verenkuvamuutoksesta, kolmessa tapauksessa maksareaktio ja yhdessä ihottuma.

Kirjallisuus

1. Palva E. Fluorokinolonit ja tendiniitti – epätavallinen lääkehaitta. TABU, 1: 18, 1996.
2. Nurminen M-L. Tulehduskapuläkkeiden käyttöön liittyvät maksareaktiot. TABU, 6: 15-16, 2000.
3. STM:n asiantuntijaryhmä. Foolihappo ja hermoston sulkeutumishäiriöt. Duodecim, 112: 983-85, 1996.
4. Keränen T, Salminen L, Granström M-L ym. Vigabatriinihoito ja näkökenttäpuutokset. TABU, 4: 20-22, 1999.

Haittavaikutusrekisteri. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisterin toiminta aloitettiin lääkintöhallituksessa vuonna 1966. Rekisteriin saadaan vuosittain lääkäreiltä ja hammaslääkäreiltä 600–700 ilmoitusta epäillyistä tai todetuista lääkkeiden haittavaikutuksista.

Lääkäreitä ja hammaslääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan Lääkelaitokselle toteamansa tai epäilemänsä lääkkeiden käyttöön liittyneet haittavaikutukset aina seuraavissa tapauksissa:

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen kuolemaan johtaneen tai hengenvaarallisen reaktion tai haitallisen yhteisvaikutuksen
- kun haittavaikutus johtaa sairaalaan joutumiseen tai sairaanhoidon pidentymiseen
- kun haittavaikutus on laadultaan tai voimakkuudeltaan odottamaton ja/tai ennestään tuntematon
- kun haittavaikutuksen esiintymistiheys, vaikeusasteesta riipumatta, näyttää lääkärin tai hammaslääkärin mielestä lisääntyvän
- kun haittavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta kaupan olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen käy yksinkertaisemmin käyttäen tätä tarkoitusta varten painettuja lomakkeita, joita saa maksutta Edita Oy:stä, PL 800, 00043 Edita, puh. (09) 566 01. Yksityiskohtaisempien tietojen osalta haittavaikutusilmoitukseen voi liittää kopion sairaskertomuksesta. Haittavaikutusilmoitukset lähetetään osoitteella Lääkelaitos, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00301 Helsinki, puh. (09) 4733 4290.

Sekavuus, amnesia, hallusinaatiot – onko unilääkkeillä eroja?

Suomessa käytetään unilääkkeinä nykyisin lähes yksinomaan bentso-diatsepiinireseptoreihin vaikuttavia aineita. Vaikka perusvaikutusmekanismi näillä kaikilla onkin samantainen, niiden vaikutuksissa on käytännössä sekä erilaisten reseptoriaalatyypivaikutusten että erilaisen farmakokinetiikan synnyttämiä eroja.

Sedaatio on tietysti unilääkkeen toivottu vaikutus, ja sedaation kes-ton perusteella nämä unilääkkeet onkin tapana jaotella pitkä-, keskipitkä- ja lyhytvaikutteisiin. Herää-misen jälkeinen sedaatio altistaa

lääkkeen käyttäjän tapaturmavaaralle. Muistin toimintaa heikentävä, amnestinen vaikutus on myös ominaista kaikille tämän ryhmän aineille. Sitä voidaan käyttää esilääkitystilanteissa hyödyksikin, mutta amnestinen vaikutus voi olla hyvinkin hankala, jos unilääkkeen ottamisen jälkeen uni häiriytyy ennen aikojaan.

Taulukkoon on kerätty Lääkelaitokselle tehdyistä unilääkkeiden haittavaikutusilmoituksista psyykkisiä toimintoja koskeneet tapaukset. Vaikka ilmoitusmäärät ovat vähäisiä

eivätkä anna lujaa pohjaa vertailulle, näyttäisi siltä, että meillä käytetyt unilääkkeet jakautuisivat karkeasti kolmeen kategoriaan. Nitratsepaamin ja tematsepaamin käytössä on harvoin ilmoitettu amnesiaa ja sekavuutta eikä lainkaan hallusinaatioita. Tsopiklonin, triatsolaamin ja midatsolaamin haittoina on ilmoitettu enimmäkseen amnesiaa ja sekavuutta, kun taas tsolpideemin käytön yhteydessä on raportoitu hallusinaatioita useammin kuin amnesiaa. Tsaleplonista on vielä ennen-aikaista sanoa mitään, tosin siitä on raportoitu yksi hallusinaatiotapaus.

Tuoreen Meyler's Side Effects of Drugs -kirjan tiedot vahvistavat kotimaisten havaintojen avulla syntynyttä käsitystä: amnesia näyttää liittyvän suunnilleen samanasteisena kaikkiin lyhyt- ja keskipitkävaikutteisiin unilääkkeisiin, mutta tsolpideemilla on erityinen taipumus aiheuttaa hyvinkin värikkäitä hallusinaatioita.

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin 1973–2000 ilmoitetut unilääkkeitä koskeneet haittavaikutukset

	ilmoituksia yhteensä	hallusinaatiot	amnesia, sekavuus	kiihytys, aggressiivisuus	painajaiset
<i>nitratsepaami</i>	2		1		
<i>tematsepaami</i>	7				1
<i>tsopikloni</i>	19		4	1	
<i>triatsolaami</i>	16	1	2		1
<i>midatsolaami</i>	16	1	8		
<i>tsolpideemi</i>	19	7	6	1	
<i>tsaleploni</i>	3	1			

Orlaam myyntikieltoon EU:n alueella

EMEA:n lääkevalmistekomitea (CPMP) antoi maaliskuun 2001 lopulla lausunnon, jossa suositellaan Orlaam-nimisen lääkevalmisteen asettamista myyntikieltoon EU:ssa. Suositus perustuu Orlaamin käyttöön liittyneisiin vaarallisiin sydämen rytmihäiriöihin.

Orlaam sisältää vaikuttavana aineena levasetyylimetadolia, joka on metadonin tapaan opioidireseptoreita stimuloiva aine. Lääke sai myyntiluvan Euroopan unionin alueella heinäkuussa 1997 opiaattiriippuvaisten korvaushoidossa aikuisilla, joita on aikaisemmin hoidettu metadonilla. Orlaam on ollut käytössä USA:ssa vuodesta 1994 lähtien. Verrattuna metadoniin, jota annetaan päivittäin, levasetyylimetadolin etuna on sen pitkä vaikutusaika, joka sallii lääkkeen annon kolme kertaa viikossa.

Joulukuussa 1999 Orlaamista annettiin EU:ssa kiireellinen turvallisuusrajoitus, koska sen käyttöön oli raportoitu liittyvän yksittäistapauksia QTc-ajan pitenemisestä ja vakavista sydämen rytmihäiriöistä. Tuolloin tehtiin muutoksia valmisteyhteenvedoon ja potilaalle annettaviin tietoihin. Joulukuussa 2000 EMEA julkisti kotisivuillaan tiedotteen, jossa kerrottiin CPMP:n käynnistäneen hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin, koska tuolloin oli tiedossa jo ainakin 10 tapausta sydämeen kohdistuvasta hengenvaarallisesta haittavaikutuksesta. Arvioinnin valmistuttua CPMP päätyi suosittelemaan Orlaamin asettamista myyntikieltoon. Asiasta on 19.4.2001 julkaistu tiedote Euroopan Lääkearvointiviraston kotisivuilla (<http://www.emea.eu.int>).

Orlaam on ollut EU:n alueella markkinoilla Espanjassa, Hollannissa, Iso-Britanniassa, Portugalissa, Saksassa ja Tanskassa. Suomessa Orlaam ei ole ollut kaupan.

Lisätietoja antavat tarvittaessa professori Erkki Palva, puh. (09) 47334 288 ja ylilääkäri Marja-Leena Nurminen, puh. (09) 47334 294.

Lääkkeiden määrääminen ja toimittaminen

Julkisuudessa esiintyneiden epäselvyyksien johdosta sosiaali- ja terveysministeriö sekä Lääkelaitos muistuttavat lääkäreitä ja apteekkeja lääkkeiden määräämisestä ja toimittamisesta annetuista seuraavista määräyksistä:

- ♦ Lääkäri tai hammaslääkäri saa määrätä lääkkeitä vain henkilölle, jonka lääkityksen tarpeesta hän on varmistunut omalla tutkimuksellaan tai muulla luotettavalla tavalla. **Lääkäri ei siis saa määrätä lääkkeitä esimerkiksi yhteisön, järjestön tai yrityksen nimelle kirjoitetulla lääkemääräyksellä.**
- ♦ Vastaava lääkäri tai hammaslääkäri voi määrätä sairaalan, terveyskeskuksen, yksityisen terveydenhuollon palveluja tuottavan yksikön tai sosiaalihuollon laitoksen käyttöön tulevat lääkkeet kirjallisella lääketilauksella.
- ♦ Ammattinsa harjoittamisen yhteydessä tarvitsemansa lääkkeet lääkäri tai hammaslääkäri voi määrätä *pro auctore* -lääkemääräyksellä.
- ♦ **Apteekin tulee lääkkeitä toimittaessaan varmistua myös siitä, että lääkemääräys tai lääketilaus on annettu sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeiden määräämisestä antaman määräyksen mukaisesti.**

Lisätietoja antavat tarvittaessa sosiaali- ja terveysministeriöstä ylilääkäri Terhi Hermanson, puh. (09) 160 3901 ja Lääkelaitoksesta yliproviisori Eeva Leinonen, puh. (09) 47334 202.

Tsolpideemi YK:n huumausainevalvonnan piiriin

Tämä YK:n päätös tulee vaikuttamaan tämän lääkkeen kohdalla lähinnä aineen maahantuontiin ja maastavientiin. Lääkettä maahantuovat yritykset tarvitsevat kuhunkin maahantuontiin ja vientiin Lääkelaitoksen luvan tulevaisuudessa. Myös lääkkeen henkilökohtaisen maahantuonnin edellytykset muuttuvat. Matkustaja voi tuoda tätä lääkettä vain rajoitetun määrän henkilökohtaiseen käyttöönsä. Matkustajan tulee pystyä todistamaan se, että lääke on hänen henkilökohtaiseen käyttöönsä ja lääkärin määräämä.

Huumausaineeksi luokittelu ei tuo muutosta tsolpideemin määräämiseen.

YK:n päätös vahvistetaan kansallisesti Suomessa myöhemmin.

Leflunomidi ja vakavat maksahaitat

Euroopan lääkearviointivirastolle on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita maksahaittoja (hepatiitteja, maksan vajaatoimintaa ja hyvin harvinaisena haittana akuutteja maksanekrooseja) leflunomidilla (Arava) hoidetuilla reumapotilailla. Arava on kaupan kaikissa EU:n maissa ja Norjassa. Aravaa käytetään aikuisten aktiivin nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana reumalääkkeenä. Aravan vaikuttava aine, leflunomidi, estää dihydro-orotaatti-dehydrogenaasi -entsyymiä ja vaikuttaa antiproliferatiivisesti.

Leflunomidia käyttäneillä potilailla on raportoitu yhteensä 296 maksahaittaa (129 vakavaa, niistä 9 kuolemaan johtanutta). Sitä on käytetty tähän mennessä noin 200 000 potilaalla. Maksareaktiot ilmenivät useimmiten kuuden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Valtaosalla tapauksista mukana oli sekoittavia tekijöitä. Vakavia maksareaktioita saaneista potilaista 78 %:lla oli muu samanaikainen mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Lisäksi noin kolmasosassa vakavista tapauksista potilailla oli anamneesissa myös muita riskitekijöitä, kuten alkoholismi, maksan toiminnanhäiriöt, akuutti sydämen vajaatoiminta tai haimasyöpä.

Lääkäreitä muistutetaan siitä, että *leflunomidihoito tulee aloittaa reumatauteihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.*

Kuvattujen maksareaktioiden vakavuudesta johtuen Lääkelaitos haluaa kiinnittää huomiota seuraaviin seikkoihin:

- Leflunomidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.
- Samanaikaista hoitoa metotreksaatilla ja/tai muilla maksatoksilla lääkkeillä ei suositeta, koska se lisää vakavien maksahaittojen riskiä.
- Leflunomidihoidon seuranta koskevia suosituksia tulee noudattaa tarkasti.
- S-ALAT täytyy tarkistaa ennen leflunomidihoidon aloittamista ja vähintään kuukausittain kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana sekä sen jälkeen joka 8. viikko.
- Jos S-ALAT kohoa 2–3-kertaisesti yli normaalin ylärajan, hoitoa voidaan jatkaa alentamalla annos 20 mg:sta 10 mg:aan ja seuraamalla maksa-arvoja viikoittain. Jos S-ALAT on pysyvästi > 2-kertainen yli normaalirajan, tai kohoa > 3-kertaiseksi yli normaalin ylärajan, leflunomidihoito täytyy lopettaa ja ryhtyä toimenpiteisiin sen poistamiseksi nopeasti elimistöstä (ohjeet valmisteyhteenvedossa).
- Jos esiintyy vaikeita leflunomidin haittavaikutuksia tai jos aktiivinen metaboliitti täytyy muusta syystä poistaa nopeasti elimistöstä (raskaus, lääkityksen vaihtaminen toiseen mahdollisesti maksatoksiseen lääkeaineeseen kuten metotreksaattiin), nopeutettu elimistöstä poistaminen ja sen seuranta tulee aloittaa ohjeita tarkasti seuraten.

Leflunomidin valmisteyhteenveto ja pakkausseloste päivitetään yllä olevien tietojen osalta.

Lisätietoja antavat ylilääkäri Pekka Kurki, puh. (09) 4733 4225, ylilääkäri Riitta Tokola, puh. (09) 4733 4331 ja ylilääkäri Marja-Leena Nurminen, puh. (09) 4733 4294.



Kaunis ja haitallinen kurkkuyrtti

Uusitun lääkeluettelon rohdoksiin on lisätty purasruoho eli kurkkuyrtti (*Borago officinalis*). Tämän suositun mausteyrtin sisältämät pyrrolitsidiinialkaloidit ovat maksatoksisia, karsinogeenisia ja eläinkokeissa genotoksisia (1,2,3).

Pyrrolitsidiinialkaloideja on vaihteleva määrä purasruohokasvissa ja -kukissa. Kurkkuyrtti mainitaan EU:n komission haitallisten rohdosten listalla kasvina, jolla on vakavia haittoja eikä minkäänlaista hyväksyttävää käyttötarkoitusta (4).

Suomalaisessa rohdoskirjallisuudessa purasruohon lehtiä ja kukkia suositellaan parantavaksi rohdokseksi (mm. diureesia lisäämään, keuhkoinfektioiden hoitoon ja reumaattisiin vaivoihin) sekä syötäväksi salaattina (5,6,7). Rohdoksena on käytetty tuoreita lehtiä ja kukkia sekä kuivattua rohdosta tai niistä tehtyjä valmisteita. Purasruoho maistuu miedosti raikkaalle kurkulle. Tämän vuoksi kasvin lehtiä ja sinisiä kukkia suositellaan aikakauslehdissä syötäväksi ja koristeeksi salaatteihin, kakkuihin ja juomiin. Kasvin haitoista ei varoiteta lehdissä eikä siemenpusseissa, ainoastaan Raipala-Cormier mainitsee kirjassaan, että kurkkuyrtin verson sisältämällä pyrrolitsidiinialkaloideilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia käytettäessä suuria annoksia (7).

Suomessa ei ole myynnissä purasruohoa sisältäviä rohdosvalmisteita. Kurkkuyrtin siemeniä saa vapaasti ruokakaupoista ja siemenluetteloista tilaamalla. Kasvi on helppohoitoinen ja kotipuutarhoissa hyvin viihtyvä.

Kirjallisuutta

1. The complete German Commission E Monographs 1998, 1. painos,
2. Adverse effects of Herbal Drugs. Ed. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R ja Chandler RF. Springer-Verlag vol. 1 & 2, 1992 & 1993
3. Bruneton J: Toxic plants dangerous to humans and animals. Intercept Ltd. 1999, vol. 1, 206
4. Commission of the European Communities 26.10.1992, Annex 2: Committee for Proprietary Medicinal Products Listing of herbs and herbal derivatives withdrawn for safety reasons, Herbal drugs with serious risks.
5. Rautavaara T: Mihin kasvimme kelpaavat? WSOY 1981, 11. painos, 137-8
6. Suomen terveyskasvit, Valitut Palat 1982, 1. painos, 205
7. Raipala-Cormier V: Luontoäidin kasvilääkintä ja luontoishoidot. WSOY 1997, 5. painos, 127

Sari Ekholm

Tuloksia TABUn uusimmasta lukijatutkimuksesta

Otantatutkimus Oy teki marraskuussa 2000 puhelinhaastattelututkimuksen 250 lääkärille ja 80 apteekkilaiselle. Avoimilla kysymyksillä tiedusteltiin mm. mitä lääkeinformaation lähteitä haastatellut muistavat, kuinka paljon he niitä käyttävät ja kuinka he arvioivat eri lähteistä saamaansa tietoa.

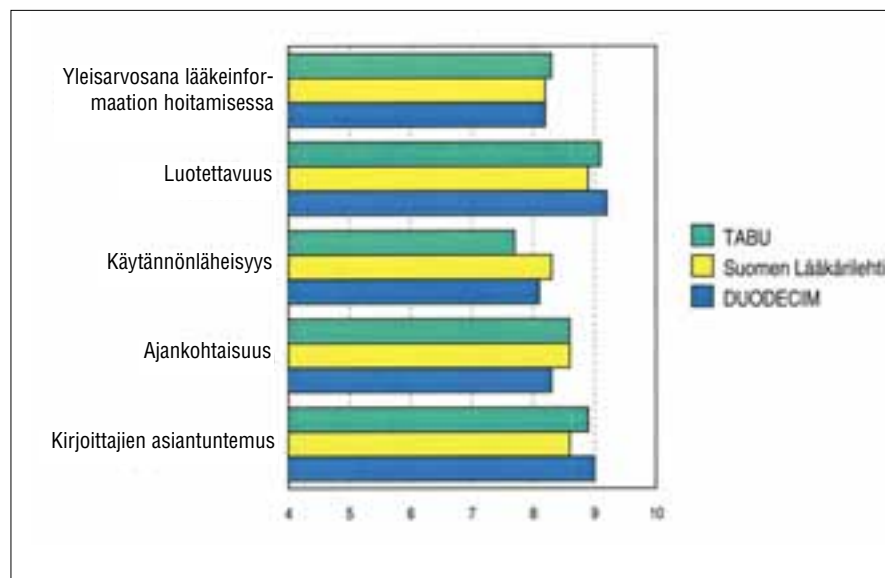
TABUn asema muihin lääkeinformaatiota toimittaviin lehtiin nähden on hyvä, sillä vain käytännönläheisyyden suhteen lehti jää jälkeen lähimmistä kilpakumppaneistaan (kuva 1).

Haastatelluilta tiedusteltiin myös, kuinka he arvelevat eri lähteistä saadun lääkeinformaation vaikuttavan lääkkeen määräämiskäytäntöön. Lääketeollisuuden toimittamalla tiedolla on selkeästi eniten vaikutusta lääkkeiden määräämiseen (kuva 2). Myös apteekkilaiset mainitsivat lääketeollisuuden tahona, joka eniten vaikutti siihen, miten apteekissa ohjataan asiakkaita itsehoitolääkkeen valinnassa.

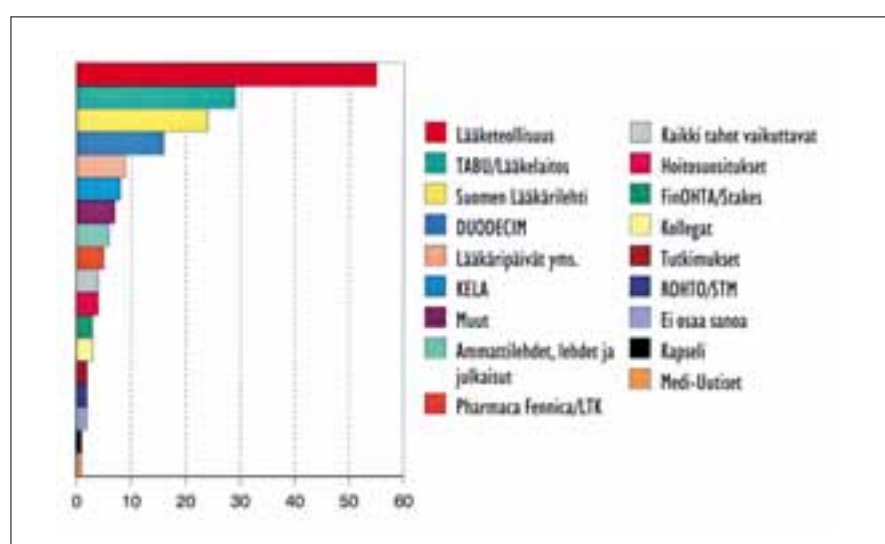
Viimeisissä kysymyksissä tiedusteltiin mielipiteitä TABU-lehden sisällöstä. Molempien ammattiryhmien mielestä kiinnostavimpia aiheita olivat haittavaikutussivut, uusien lääkeaineiden esittelyt ja lääkehoitoa käsittelevät kirjoitukset.

Lääkelaitos kiittää haastattelututkimukseen osallistuneita ja toivoo vastaisuudessaakin lukijoiden kommentteja lehdestä luottavuuden ja kiinnostavuuden parantamiseksi.

Kuva 1. Lehtien välisen vertailun tuloksia



Kuva 2. "Vaikuttaako tai onko joku taho ja sieltä saamanne informaatio vaikuttanut omaan lääkkeenmääräyskäytäntöönne?"



Säilyvyytutkimusten perusohje uusittu

Uusien lääkeaineiden ja niitä sisältävien valmistaiden säilyvyytutkimuksia koskevan kansainvälisesti harmonisoidun ohjeen uudistettu versio ICH Q1A(R): *Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products (Revision)* (CPMP/ICH/2736/99) on hyväksytty, ja se tulee voimaan 1.6.2001.

Uudistamisen tarkoitus on täydentää alkuperäisen ohjeen tekstiä niiltä osin, missä ohjetta käytettäessä on havaittu puutteita tai sen tulkinnassa on ollut epäselvyyttä. Samalla ohjeesta on poistettu ristiriitaisuudet noin vuosi sitten voimaan saatetun laatuvaatimuksia käsittelevän ICH-ohjeen kanssa ja siihen on lisätty tarpeelliset viittaukset muihin ICH-ohjeisiin sekä tehty tekstin luetavuutta parantavia toimituksellisia korjauksia.

Keskeisimmät muutokset/täydennykset ovat seuraavat: Vaikuttavalle aineelle tehtäviä rasitustutkimuksia (*Stress Testing*) käsittelevä kappale on täydennetty siirtämällä alkuperäisen version liiteosan määritelmäluettelossa ollut teksti varsinaiseen tekstiin. Säilyvyytutkimusten näytteenottotiheyttä koskevia ohjeita (*Testing Frequency*) on täydennetty nopeutettujen säilyvyytutkimusten osalta. Säilytysolosuhteita koskevat ohjeet (*Storage Conditions*) on tehty yksityiskohtaisemmiksi; erityisesti on täydennetty alhaisissa lämpötiloissa tehtävien säilyvyytutkimusten sekä puoliläpäisevissä pakkauksissa säilytettävien vesiliuosten säilyvyytutkimusten ohjeistusta. Lisäksi on entistä yksiselitteisemmin ohjeistettu myyntiluvan hakijan sitoutuminen täydentävien säilyvyytutkimustulosten toimittamiseen myyntiluvan myöntämisen jälkeen (*Stability Commitment*).

EMA:n kotisivulla (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/273699en.pdf>) julkaistuun versioon on liitetty johdantoteksti, jossa on mainittu keskeiset ohjeeseen tehdyt muutokset, ja itse ohjeeseen on täydennetyt kohdat kirjoitettu kursivoidulla tekstillä.

Liisa Turakka



Lääkelaitoksen ja Kelan yhteistyössä toimittama Psykoosilääkkeet – KAPSELI nro 29 on ilmestynyt alkuvuodesta. Julkaisua voi tilata Lääkelaitoksesta, puh. (09) 4733 4289 tai Edita Oy:stä, puh. (09) 56601 ja sähköpostilla maarit.laakso@nam.fi.

Kirjanen on kokonaisuudessaan pdf-muodossa kotisivuillamme www.laakelaitos.fi tai nam.fi/Julkaisut ja lehdet.

Kliinisen lääketutkimuksen uusi ilmoituslomake Lääkelaitoksen kotisivuilla

Ilmoittamisessa tulee nyt käyttää uutta ilmoituslomaketta (732), joka on saatavissa kotisivuiltamme www.nam.fi kohdassa **Kliiniset lääketutkimukset**. Sivuilla on annettu yksityiskohtaiset ohjeet lomakkeen täyttämisestä ja Lääkelaitokselle toimittamisesta. Ilmoitus lähetetään allekirjoitettuna paperitulosena Lääkelaitokseen.

Ruotsinkielinen lomake on myös Lääkelaitoksen ruotsinkielisillä sivuilla kohdassa Kliniska läkemedelsprövningar på människor ja englanninkielinen on englanninkielisillä sivuilla kohdassa Clinical Studies. Tässä vaiheessa ruotsinkieliset täyttöohjeet puuttivat. Ne tullaan lisäämään sivuille myöhemmin.

Lomakkeesta voi tulostaa paperiversion kotisivuilta tai tilata sen Lääkelaitokselta, puh. (09) 473341/kliiniset lääketutkimukset. Ilmoituslomaketta ei saa enää EDITA Oy:stä.

Lomake on aktiivisessa word-muodossa, ja sen voi täyttää Word 6.0:lla tai sen uudemmallalla versiolla.

Lomakkeen aktiivinen pdf-muoto vaatii Acrobat Reader -ohjelman, jonka voi kopioida Adoben kotisivuilta.

Vanhaa lomaketta (723) ei tulisi enää käyttää.

Pirjo Kovanen